

Ⅵ. 高ビリルビン血症

総括報告書

分担研究者

大 西 鐘 寿

研究目的

脳性麻痺の三大原因の一つに数えられていた新生児重症黄疸に起因する核黄疸(ビリルビン脳症)は、光療法が導入されて以来、その実態は不明にもかかわらず、あたかも解決されたかのごとく等閑視されている。一方新生児黄疸には、はなはだしい人種差の存在することが記載されて久しい。即ち新生児黄疸の平均的な経過は、白人では生後3~4日に血清ビリルビン濃度が最高となり、その平均は6 mg / 100 ml であるのに対し、日本人では我々(1972)および山内(1976)の成績によれば、生後5~6日に12 mg / 100 ml と白人のそのの丁度2倍の強さに相当する。従って本邦では殆んどすべての新生児は、大なり小なり新生児黄疸を経験することはあまりにも明白な事実である。かような人種的に特有な新生児黄疸に関連する問題は、日本人の手で、日本人の新生児を対象として検討されなければ解決されないことは自明の理である。しかるに、その本態は勿論、治療方針、予後などに関する知見は、断片的には報告されているが、全国的なレベルでの実態は全く不明であるのが現状である。従って本邦における新生児黄疸の予後、光療法の適応などの全貌を明らかにするとともに、新生児黄疸に対する適切な治療指針を確立し、核黄疸の根絶を究極の目的とするものである。初年度の研究課題として下記の臨床的並びに基礎的な3項目について検討した。

- 1) 新生児黄疸の臨床的研究
- 2) 光療法の基礎的研究および臨床的研究
- 3) 核黄疸(アルブミンとビリルビンとの相互作用およびビリルビンの毒性)

研究経過・結果

1) 新生児黄疸の臨床的研究

- (i) 皮膚ビリルビンの臨床的意義に関する研究—経皮的ビリルビン濃度測定と血中 unbound bilirubin 濃度との関係について—
- (ii) 低出生体重児における高ビリルビン血症と予後について
- (iii) 新生児高ビリルビン血症児に対する光線療法、薬物療法の影響に関する研究

(V) 新生児高ビリルビン血症の光療法における bilirubin-photoisomer の動態について以上の4項目について検討した。

母乳栄養の成熟新生児について経皮的ビリルビン濃度測定値と血清総ビリルビン濃度および unbound bilirubin 濃度 (peroxidase 法による UB-analyser) の同時測定が行なわれ、これら三者の間にはそれぞれ有意な正の相関を認めている。また経皮的ビリルビン濃度測定法についての測定部位は前額部、胸部、胸骨部の3カ所での平均値が自然光線の影響を最小にするために良いであろう。また unbound bilirubin 測定法に及ぼす光療法の影響については、今後詳細な検討を要するが、in vivo では影響が見られなかった。(ii)と(iii)の結果は光療法の臨床的研究の項でまとめた。

2) 光療法の基礎的研究および臨床的研究

- (i) 光療法の基礎的研究, 光療法中のビリルビン代謝
- (ii) 新生児高ビリルビン血症の光療法における bilirubin-photoisomer の動態について
- (iii) 光療法の適応基準と予後
- (iv) 超未熟児・極小未熟児の黄疸, 光療法と予後調査
- (v) 光療法の副作用, 小腸閉鎖症と bronze baby syndrome

ヒト新生児高ビリルビン血症の光療法における重要な経路は, unknown pigment の生成にあることを便中, 尿中への排泄面より検討した。またその unknown pigment は, ビリルビン分子の C-3 位の vinyl 基が C-7 位の炭素と共有結合した (EZ)-cyclobilirubin IX α であることを NMR より構造決定した。光療法の副作用の一つである bronze baby syndrome については, 胆汁流量の減少による (EZ)-cyclobilirubin IX α の蓄積が要因であることが臨床面より証明された。

未熟児・新生児において高ビリルビン血症と光療法の予後に関する影響が検討された。成熟児では現在行なわれている治療範囲内における高ビリルビン血症が身体・精神発育に影響しているデータはなかった。また光療法群においても非治療との間に有意差が認められなかった。さらにフェノバルビタール併用群においても同種の結果であった。超未熟児・極小未熟児では殆んど全例が光療法を施行されているが, 身体発育・精神運動発育に異常がないことが確認された。また, 2000g 未満の低出生体重児で運動障害を呈し機能訓練を行った群での血清総ビリルビン値が都立母子保健院提唱の基準を越えていた者と越えなかった者との間に有意差がなかったとの結果も得られたが, 今後更に長期の予後調査が必要であろう。

3) 核黄疸 (アルブミンとビリルビンとの相互作用およびビリルビンの毒性)

- (i) 新生児黄疸における unbound bilirubin の臨床的評価
- (ii) 新生児期に使用される薬剤のアルブミンとビリルビンの結合部位に及ぼす影響について
- (iii) 新生児高ビリルビン血症における聴性脳幹反応
- (iv) ビリルビン毒性の生体内発現について, ビリルビンによるガンラット脳ライソゾームの増加

unbound bilirubin と極小未熟児の核黄疸の関係について検討されたが, 総ビリルビン濃度よりも核黄疸発症の予知については臨床上有用であるが, 全例を予知することはこの方法のみでは困難であった。その測定法の基礎的応用として, アルブミンよりビリルビンの displacement の作用のある新生児に用いられる薬物が検討され, メフェナム酸, インドメサシン, セフェム系抗生物質の LMOX, CEZ が displacer として見い出された。臨床的な血中濃度との関係は今後検討がなされる予定である。

ビリルビンの聴神経路に及ぼす影響を聴性脳幹反応を指標として検討するために, 健康な未熟児及び成熟児において基準値が作成された。

ビリルビンの毒性により生じると考えられる Gunn rat の小脳の発育不全の原因の究明の一手段としてライソゾーム酵素であるカテプシンとアシルスルファターゼの酵素活性及びシヨ糖密度勾配による分布を小脳の低形成のないヘテロ個体と低形成を生じるホモ個体について検討した。カテプシン及びアシルスルファターゼ活性ともにタンパク量当りの活性はホモ個体においてヘテロ個体に比較しそれぞれ

1.4, 2.0倍高値であり, 分布は, カテブシンは同一であったが, アリルスルファターゼに関してはホモ個体において低比重部位にもう一つのpeakを認めた。また形態学的にも, 小脳低形成部位には多数の大型ライソゾームが存在した。これらの原因につき今後研究を行う。



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



研究目的

脳性麻痺の三大原因の一つに数えられていた新生児重症黄疸に起因する核黄疸(ビリルビン脳症)は、光療法が導入されて以来、その実態は不明にもかかわらず、あたかも解決されたかのごとく等閑視されている。一方新生児黄疸には、はなはだしい人種差の存在することが記載されて久しい。即ち新生児黄疸の平均的な経過は、白人では生後3~4日に血清ビリルビン濃度が最高となり、その平均は6mg/100mlであるのに対し、日本人では我々(1972)および山内(1976)の成績によれば、生後5~6日に12mg/100mlと白人のその丁度2倍の強さに相当する。従って本邦では殆んどすべての新生児は、大なり小なり新生児黄疸を経験することはあまりにも明白な事実である。かような人種的に特有な新生児黄疸に関連する問題は、日本人の手で、日本人の新生児を対象として検討されなければ解決されないことは自明の理である。しかるに、その本態は勿論、治療方針、予後などに関する知見は、断片的には報告されているが、全国的なレベルでの実態は全く不明であるのが現状である。従って本邦における新生児黄疸の予後、光療法の適応などの全貌を明らかにするとともに、新生児黄疸に対する適切な治療指針を確立し、核黄疸の根絶を究極の目的とするものである。初年度の研究課題として下記の臨床的並びに基礎的な3項目について検討した。

- 1)新生児黄疸の臨床的研究
- 2)光療法の基礎的研究および臨床的研究
- 3)核黄疸(アルブミンとビリルビンとの相互作用およびビリルビンの毒性)