

# 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値と 血中 unbound bilirubin 濃度との関係について

国立岡山病院小児科

山内芳忠

### 研究目的

新生児黄疸における皮膚ビリルビンの意義については、種々議論されている。1) 臨床的な面から皮膚の可視黄疸は新生児黄疸の程度判定法として有用であり、臨床的にこれまで利用されてきた。2) 新生児黄疸の最も一般的な治療法である光線療法では、その作用機序において皮膚ビリルビンが重要な役割をしていることは良く知られている。3) 皮膚ビリルビンと血中ビリルビンとは通常一定の平衡関係が存在していることが、動物ならびに新生児において確認されている。4) 皮膚はビリルビンを積極的にとり込み、結合、貯蔵する作用を有する。加えてこの作用には飽和現象が認められることが動物や人の皮膚で証明されている。5) しかも皮膚に結合するビリルビンはアルブミンと結合していないビリルビン(遊離ビリルビン)であることが指摘されている。6) 皮膚は核黄疸の発展に際して、防衛的機構の一端をになっていると推論されている。これらの事柄は新生児黄疸において皮膚ビリルビンが重要な役割を有することを強く示唆している。

しかしこれまで臨床的な面からは十分に研究されていない。その原因の一つは、皮膚ビリルビンを評価できる適切な方法がなかったことがあげられよう。我々がすでに基礎的ならびに臨床的に検討してきた経皮的ビリルビン濃度測定法(ミノルタ黄疸計)は、非侵襲的にごく簡単に、しかも短時間で皮膚ビリルビンならびに血中ビリルビン濃度を客観的な数値として評価できる機器である。我々は本測定法を応用して今後皮膚ビリルビンの動態ならびに影響因子、とくに核黄疸との関連における皮膚ビリルビンの意義について研究することが目的である。今回はまず皮膚ビリルビン濃度測定値と血中総ビリルビン濃度ならびに核黄疸の

発症との関連において議論されている unbound bilirubin との関連について、日令別に検討して両者の相関関係を研究する。

### 研究方針

生後一週間以内の成熟新生児35名で、特に大きな合併症を有しない母乳栄養児について経皮的ビリルビン濃度測定値(以下TcBと略す)と血清総ビリルビン濃度(以下TBと略す)ならびに unbound bilirubin 濃度(以下UBと略す)を同時に測定する。経皮的ビリルビン濃度測定値はミノルタ黄疸計を用いて、児の前額部、胸部、胸骨部の3カ所について測定して、この3者の測定値の平均値を児の測定値とする。血清総ビリルビン濃度ならびに unbound bilirubin 濃度は中村らにより開発された UB Analyzer を用いて測定する。本測定器は25 $\mu$ lの血清にてTBならびにUBをほぼ自動的に測定して、TBはmg/dl、UBは $\mu$ g/dlとしてデジタルで表示する。

今回の研究では、35名の児について、のべ105回測定した。

### 研究結果(表1)

#### 1. TB vs UB

血清総ビリルビン濃度(TB)と unbound bilirubin 濃度(UB)との間には、有意な正の相関が認められた( $r=0.754$ ,  $y(UB)=0.024x(TB)-0.038$ ,  $n=105$ )。日令3以内では良好な相関がみられた( $r=0.816$ ,  $y=0.028x-0.048$ ,  $n=50$ )。一方日令4以後でも同様であった( $r=0.803$ ,  $y=0.030x-0.129$ ,  $n=55$ )。しかし日令3以内では、同じTBに対してUB値は日令4以後に比して高値を示す傾向が認められた。

## 2. TB vs TcB

血清総ビリルビン濃度と経皮的ビリルビン濃度測定値は、大変良好な正の相関を示した ( $r = 0.943$ ,  $y(TcB) = 1.062x(TB) + 6.485$ ,  $n = 105$ )。日令3以内でも良好な相関がみられた ( $r = 0.931$ ,  $y = 1.137x + 5.816$ ,  $n = 50$ )。一方日令4以後でも同様であった ( $r = 0.929$ ,  $y = 1.009x + 7.142$ ,  $n = 55$ )。

## 3. UB vs TcB

経皮的ビリルビン濃度測定値と血中 unbound bilirubin 濃度との間には、強い正の相関が認められた ( $r = 0.738$ ,  $y(TcB) = 2.5421x(UB) + 12.009$ ,  $n = 105$ )。しかし TcB 20-30 において UB 値は急速に上昇する傾向がみられ、Saturation kinetics を示すことが示唆された。

日令3以内では UB と TcB は更に良好な相関を示した ( $r = 0.824$ ,  $y = 28.990x + 9.899$ ,  $n = 50$ )。

一方日令4以後では相関はやや低下していた ( $r = 0.717$ ,  $y = 20.641x + 14.413$ ,  $n = 55$ )。しかも回帰直線においては、その slope は低下していた。このことは同じ UB 値に対して日令3以内では TcB は日令4以後よりも高値を示す傾向が認められた。即ち皮膚へのビリルビンの移行が多いことを示唆している。一方日令4以後では皮膚ビリルビンへの自然光線の影響により低値を示した可能性も考えられる。

しかし今回は前額部だけではなく、胸部、胸骨部での3者の平均測定値を採用しており、この平均値は自然光線の影響を最小にすることが出来たものと考えている。

日令3以内で TcB 値が日令4以後に比して高値を示した原因としては①日令3以内ではアルブミンの予備能が少ない(分娩に伴いアルブミンに対してビリルビンとの競合物質が多い)②アルブミンとビリルビンとの結合能に影響する因子の存在(例えばアチドーシス、低酸素血症)③加えて低カロリー状態のため遊離脂肪酸の増加を来たすこと等が推論されるが、正確なメカニズムは不明である。

## 4. TcB vs UB/TB Ratio

経皮的ビリルビン濃度測定値と TB に対する UB の割合との間には、弱い正の相関がみられた [ $r$

$= 0.235$ ,  $p < 0.01$ ,  $y(UB/TB) = 0.037x(TcB) + 1.371$ ,  $n = 105$ ]。日令3以内では相関関係はやや良好であった ( $r = 0.358$ ,  $p < 0.01$ ,  $y = 0.070x + 1.125$ ,  $n = 50$ )。一方日令4以後では両者の相関は更に良好であった ( $r = 0.487$ ,  $p < 0.001$ ,  $y = 0.074x + 0.439$ ,  $n = 55$ )。

## 5. Age(days) vs UB/TB Ratio

両者の間には、有意な負の相関が認められた [ $r = -0.241$ ,  $p < 0.01$ ,  $y(UB/TB) = -0.089x(Age) + 2.349$ ,  $n = 105$ ]。しかし日令3以内では有意な相関はみられなかった ( $r = 0.207$ ,  $N.S.$ )。一方日令4以後でも有意な相関は認められなかった ( $r = -0.233$ ,  $0.5 < p < 0.1$ ,  $n = 55$ )。

## 結 論

1. 経皮的ビリルビン濃度測定値は血中総ビリルビン濃度ならびに unbound bilirubin 濃度と大変良好な相関関係にあることを確認した。

2. 日令3以内では、経皮的ビリルビン濃度測定値と unbound bilirubin 濃度との相関は特に良好であった ( $r = 0.824$ )。

3. しかも日令3以内では TcB 値は同じ TB, UB 値に対して日令4以後に比して高値を示す傾向がみられた。このことは血中から皮膚へのビリルビンの移行が多いことを示唆していると考えられる。

4. その原因、メカニズムに関しては更に検討を要する。

5. 皮膚ビリルビン測定は組織へ移行するビリルビンの一指標として有用であると推論される。

## 今後の研究方針

ビリルビンの血管内と血管外分布に関与する諸因子は十分に解明されていない。今後は病的新生児、未熟児などについて、経皮的ビリルビン濃度、血清総ビリルビン濃度、unbound bilirubin 濃度、アルブミン、血液ガスなどの同時測定により皮膚ビリルビンに関与する諸因子の解明ならびに核黄疸との関係について研究をすすめる。皮膚ビリルビンの臨床的意義を明確にする予定である。

表 1

Age	day 0 - 3	day 4 - 7
n	50	55
TB vs UB	$r=0.816, p<0.001$ $y=0.028x-0.048$ $x 8.51\pm 2.85$ $y 0.19\pm 0.10$	$r=0.803, p<0.001$ $y=0.030x-0.129$ $x 11.96\pm 3.49$ $y 0.23\pm 0.13$
TB vs TcB	$r=0.931, p<0.001$ $y=1.137x+5.816$ $x 8.51\pm 2.85$ $y 15.49\pm 3.48$	$r=0.929, p<0.001$ $y=1.009x+7.142$ $x 11.96\pm 3.49$ $y 19.21\pm 3.79$
UB vs TcB	$r=0.824, p<0.001$ $y=28.990x+9.899$ $x 0.19\pm 0.10$ $y 15.49\pm 3.48$	$r=0.717, p<0.001$ $y=20.641x+14.413$ $x 0.23\pm 0.13$ $y 19.21\pm 3.79$



## 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

新生児黄疸における皮膚ビリルビンの意義については、種々議論されている。

1)臨床的な面から皮膚の可視黄疸は新生児黄疸の程度判定法として有用であり、臨床的にこれまで利用されてきた。

2)新生児黄疸の最も一般的な治療法である光線療法では、その作用機序において皮膚ビリルビンが重要な役割をしていることは良く知られている。

3)皮膚ビリルビンと血中ビリルビンとは通常一定の平衡関係で存在していることが、動物ならびに新生児において確認されている。

4)皮膚はビリルビンを積極的にとり込み、結合、貯蔵する作用を有する。加えてこの作用には飽和現象が認められることが動物や人の皮膚で証明されている。

5)しかも皮膚に結合するビリルビンはアルブミンと結合していないビリルビン(遊離ビリルビン)であることが指適されている。

6)皮膚は核黄疸の発展に際して、防御的機構の一端をになっていると推論されている。これらの事柄は新生児黄疸において皮膚ビリルビンが重要な役割を有することを強く示唆している。

しかしこれまで臨床的な面からは十分に研究されていないその原因の一つは、皮膚ビリルビン进行评估できる適切な方法がなかったことがあげられよう。我々がすでに基礎的ならびに臨床的に検討してきた経皮的ビリルビン濃度測定法(ミノルタ黄疸計)は、非侵襲的にごく簡単に、しかも短時間で皮膚ビリルビンならびに血中ビリルビン濃度を客観的な数値として評価できる機器である。我々は本測定法を応用して今後皮膚ビリルビンの動態ならびに影響因子、とくに核黄疸との関連における皮膚ビリルビンの意義について研究することが目的である。今回はまず皮膚ビリルビン濃度測定値と血中総ビリルビン濃度ならびに核黄疸の発症との関連において議論されている unbound bilirubin との関連について、日令別に検討して両者の相関関係を研究する。