

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

香川医科大学小児科学講座

伊藤 進 藤谷 桂子
細江 昭比古 山川 毅
大西 鐘 寿

研究目的

1) (ZZ)-Bilirubin IX α の photoisomer には、立体異性体として Δ^4 の E 体である (EZ)-bilirubin IX α , Δ^{15} の E 体である (ZE)-bilirubin IX α , Δ^4 , Δ^{15} の両方の E 体である (EE)-bilirubin IX α があり、これらを総称して、McDonagh らにより photobilirubin と命名されている。一方、構造異性体として、Bilirubin の endovinyl 基が 7 位 (C-7) へ環形成して生じる (EZ)-cyclobilirubin, その Δ^{15} の E 体である (EE)-cyclobilirubin がある。この経路は、Onishi ら、Stoll らにより報告され、ヒト新生児の光療法の効果においての重要性は Onishi らにより立証されている。

そこで著者らは、1) 高速液体クロマトグラフィーを用いて従来順相クロマトグラフィーによるのみ分離可能であった (EZ)-and (ZE)-bilirubin IX α の完全分離を逆相クロマトグラフィー法により確立する。

2) 光療法開始後 2 時間における bilirubin-photoisomer の動態をヒト新生児において検討する。

3) その bilirubin-photoisomer の動態と unbound bilirubin の変動との関係を比較検討する。

4) bilirubin-photoisomer の排泄を尿、便において検討する。

以上によりヒト新生児の光療法における bilirubin-photoisomer の動態の全貌を解明するとともに、臨床的に測定されている peroxidase 法による unbound bilirubin 測定値への bilirubin-photoisomer の影響を検討することを目的とするものである。

方法及び結果

成熟新生児の高ビリルビン血症児において、光療法前、1 時間、2 時間後に足底より遮光して採血し、同時に遮光下で尿・便を採取した。分析は、赤色光下で高速液体クロマトグラフィー、アローズ社の peroxidase 法を用いた自動の unbound bilirubin 測定器で行った。

1) 図 1 に示す様に (EE)-cyclobilirubin, (EZ)-cyclobilirubin, (ZE)-bilirubin IX α , (EZ)-bilirubin IX α , (ZZ)-bilirubin IX α の完全分離に成功した。

溶解液中における photoisomer の安定性を検討した結果、(EZ)-bilirubin IX α , (ZE)-bilirubin IX α とともに 37°C にて半減期 7.3 時間で (ZZ)-bilirubin IX α に復帰した。(EZ)-cyclobilirubin は、室温中で半減期 6 5 分であった。

2) 光療法開始前、1 時間、2 時間後に採血し (ZZ)-bilirubin IX α 及びその photoisomer の変動を見ると (ZZ)-bilirubin IX α の % の平均は 90.8%, 85.2%, 84.4% (n=5) と経時的に減少し、(ZE)-bilirubin IX α の % の平均は、8.33%, 13.0%, 13.8% と前値の 1.7 倍に 2 時間後増加した。(EZ)-bilirubin IX α は、0.29%, 0.81%, 0.89% と前値の 3.1 倍に増加した。同様に (EZ)-cyclobilirubin も 0.052%, 0.53%, 0.68% と前値の 1.3 倍に増加した。

3) 4 症例において血漿中の bilirubin-photoisomer と unbound bilirubin の同時分析を行った。表 1 に示す様に光療法 120 分においては、総ビリルビン濃度及び unbound bilirubin 濃度の変動はほとんど認められなかったが、(ZE)-bilirubin IX α の増加は著しかった。すなわち

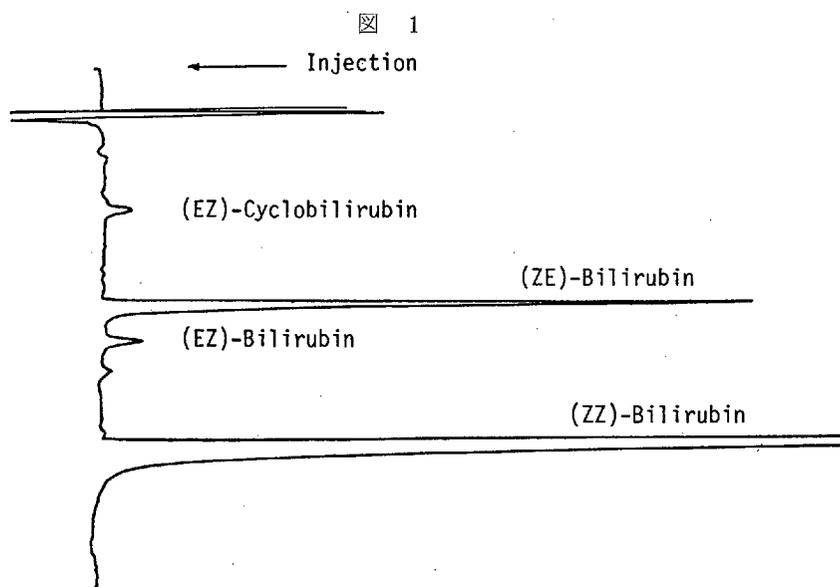


表 1

Patients	Time (min)	T B ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	U B ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	EE-C (%)	EZ-C (%)	ZE-BR (%)	EZ-BR (%)	ZZ-BR (%)
F. baby	0	19.6	0.30	0	0	7.8	0.4	91.5
	60	21.2	0.32	0	0.4	13.7	0.7	84.9
	120	21.2	0.34	0	0.6	14.3	0.9	84.0
K. baby	0	16.1	0.38	0	0	11.0	0.5	87.0
	60	15.9	0.31	0	0.6	13.6	0.7	83.9
	120	15.7	0.32	0	0.8	15.7	0.8	82.0
S. baby	0	15.3	0.32	0	1.5	13.7	1.3	81.5
	60	14.7	0.30	0.6	2.1	15.1	1.4	78.6
	120	14.8	0.27	0.4	2.3	16.1	1.4	78.0
M. baby	0	14.4	0.23	0	0	9.1	0.5	89.4
	60	14.0	0.22	0	0.6	11.0	0.5	85.4
	120	15.0	0.20	0	0.7	13.3	0.6	83.0

(Abbreviation) TB : total bilirubin concentration
 UB : unbound bilirubin concentration
 EE-C : (EE)-cyclobilirubin
 EZ-C : (EZ)-cyclobilirubin
 ZE-BR: (ZE)-bilirubin IX α
 EZ-BR: (EZ)-bilirubin IX α
 ZZ-BR: (ZZ)-bilirubin IX α

(ZE)-bilirubin IX α 値は増加しても, unbound bilirubin 値は殆んど変わらず, 従ってその影響はない事が証明された。また, albumin-bilirubin 溶液の光照射の実験において (EZ)-cyclobilirubin の著増 (10%以上, 約 1 mg/dl 以上) により unbound bilirubin が増加することを見出した。この事実より bronze baby syndrome により cyclobilirubin が血漿中で非常に高値にならない限り bilirubin-photoisomer は peroxidase 法による unbound bilirubin に影響しないと結論された。

4) bilirubin-photoisomer の排泄について検討した。

まず, 高ビリルビン血症の児で光療法中止後消燈し 3 時間での血漿の bilirubin-photoisomer の半減期を計算すると, (ZE)-bilirubin IX α は 9 時間, (EZ)-bilirubin IX α は 6 時間, (EZ)-cyclobilirubin は 1.9 時間であった。その内 photobilirubin である (ZE)-bilirubin IX α と (EZ)-bilirubin IX α の排泄動態を中心に検討すると, 尿中の (EZ)-bilirubin IX α / (ZE)-bilirubin IX α = 0.35, 胆汁中は (EZ)-bilirubin IX α / (ZE)-bilirubin IX α = 1.2 であり血漿中の (EZ)-bilirubin IX α / (ZE)-bilirubin IX α = 0.065 に比べ極めて大であり, しかも前述の如く (EZ)-bilirubin IX α , (ZE)-bilirubin IX α の (ZZ)-bilirubin IX α への復帰は両者間に差が認められない事実より (EZ)-bilirubin IX α は, (ZE)-bilirubin IX α より排泄が良好と考えられそれが血漿中の半減期の短縮にも反映されていると思われる。

光療法による bilirubin-photoisomer の尿中排泄をみると我々が従来より報告してきた様に (EZ)-, (EE)-cyclobilirubin の排泄が 90% 以上を占め, 輸液によりその排泄量の増加を認めた。

便中への排泄については (EZ)-cyclobilirubin IX α , (ZZ)-bilirubin IX α , biliverdin の変動について検討した。抱合ビリルビンは同定出来なかった。図 2 は, 横軸に生後時間, 縦軸に 1 時間当りの (EZ)-cyclobilirubin, (ZZ)-bilirubin IX α , biliverdin の排泄量を示した。児の血漿ビリルビン濃度の増加とともに光療

法を施さなくても (ZZ)-bilirubin IX α , biliverdin が主体に排泄され, 少量の (EZ)-cyclobilirubin が認められたが, 光療法によりそれらは著しく増加したが, (ZZ)-bilirubin IX α , biliverdin が光療法中常に増加が認められたわけではないが, (EZ)-cyclobilirubin は光療法中は, 前値より常に高値であった。

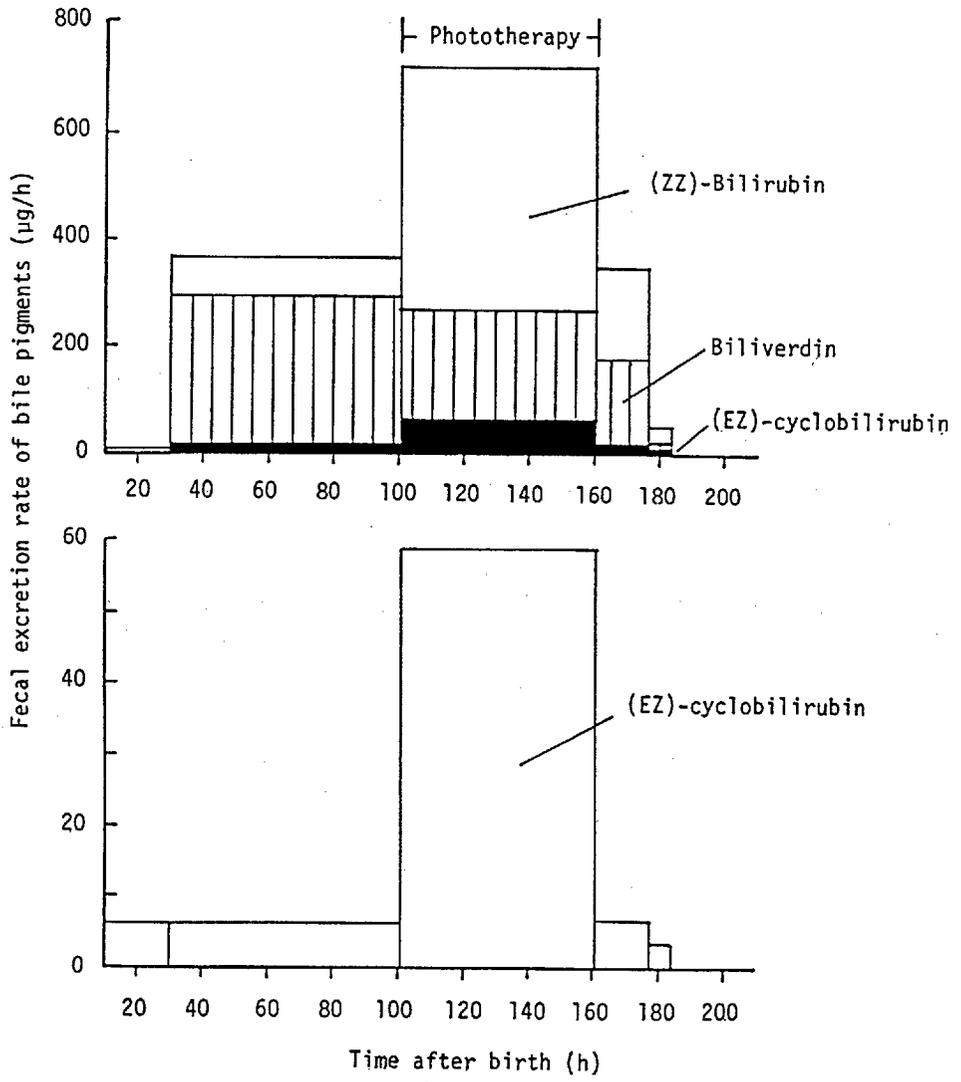
しかし, cyclobilirubin は黒色物質に二次的に変化するため排泄量の全体を把握することは困難である。

我々が, 以前報告した様にヒト新生児において cyclobilirubin の胆汁排泄は, photobilirubin の 2.5 倍であり, その動態を考えれば, photobilirubin は (ZZ)-bilirubin に復帰し再吸収され腸肝循環を行なうが, cyclobilirubin は (ZZ)-bilirubin に復帰出来ないこと及び更に polymer となり黒色物質に変化する為, 吸収されない故ビリルビンの体外排泄を考える上で量的に重要と考えられる。

結 論

以上より光療法の効果はヒトに於ては主として cyclobilirubin の形成と排泄に依存していると結論される。

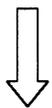
图 2





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

1)(ZZ)-Bilirubin の photoisomer には,立体異性体として 4 での E 体である (EZ)-bilirubin , 15 での E 体である (ZE)-bilirubin , 4, 15 の両方の E 体である (EE)-bilirubin があり,これらを総称して,McDonagh らにより photobilirubin と命名されている。方,構造異性体として,Bili-rubin の endoviny1 基が 7 位(C-7)へ環形成して生じる(EZ)-cyclobilirubin,その 15 での E 体である(EE)-cyclobilirubin がある。この経路は,Onishi ら,Stoll らにより報告され,ヒト新生児の光療法の効果における重要性は Onishi らにより立証されている。

そこで著者らは,1)高速液体クロマトグラフィーを用いて従来順相クロマトグラフィーによるのみ分離可能であった(EZ)-and(ZE)-bilirubin の完全分離を逆相クロマトグラフィー法により確立する。

2)光療法開始後 2 時間における bilirubin-photoisomer の動態をヒト新生児において検討する。

3)その bilirubin-photoisomer の動態と unbound bilirubin の変動との関係を比較検討する。

4)bilirubin-photoisomer の排泄を尿,便において検討する。

以上によりヒト新生児の光療法における bili-rubin-photoisomer の動態の全貌を解明するとともに,臨床的に測定されている peroxidase 法による unbound bilirubin 測定値への bili-rubin-photoisomer の影響を検討することを目的とするものである。