

核黄疸 (アルブミンとビリルビンの相互作用)

神戸大小児科

中 村 肇

研究目的

新生児とくに極小未熟児における黄疸の管理においては血清総ビリルビン値 (TB) のみでは核黄疸の発生を予知することは困難とされ、血液脳関門を容易に通過し得るアルブミン非結合型ビリルビン、すなわちアンバウンドビリルビン値 (UB) の測定が重要視される。

最近、このUBの測定が専用測定機器の開発により簡便にベッドサイドで行えるようになった。しかし、その測定値の臨床的意義については一定の見解が得られていない。

本研究においては、極小未熟児を対象に1) 核黄疸の発症とUB値との関連性、2) UB値の上昇に関与する諸因子について検討した。

研究対象及び研究方法

1982年1月から1983年9月までの21ヶ月間に、日本大学小児科・国立小児病院・昭和伊南病院・淀川キリスト教病院・高槻病院・神戸大学小児科・兵庫県立こども病院・聖マリア病院の8施設に収容された極小未熟児192例を対象に調査研究した。尚、TB・UBの測定が3日間未満の症例、及び生後48時間未満に死亡した症例は対象から除外した。これらの症例について最高UB値、最高TB値と臨床所見・予後・剖検所見との関連性について調べた。溶血性疾患はRh、ABO不適合が免疫学的に証明された症例を、呼吸障害は機械的人工換気療法を要した症例を、頭蓋内出血の診断はCT、エコー、あるいは剖検所見によった。感染症はCRPが3以上で何らかの抗生剤の投与を受けた症例とし、同時に測定した直接「ビ」値が2mg/dl以上を高直接ビリルビン血症とした。治療として192例中184例に光線療法、49例に交換輸血療法が施行された。予後の判定は6ヶ月以上経過を追跡し得た症例で中枢神経系後障害の有無を、生後3ヶ月未満に死亡した症例を死亡例とした。

血清総「ビ」値 (TB)、UB値の測定は中村らの方法¹⁾に基づくアローズ社製UB-Analyzerにより、血清値「ビ」値の測定はDiazo法によった。

1) 中村肇・R. Shimabuki: 新生児黄疸の管理と血清Unbound bilirubin測定の自動化, 医学のあゆみ, 125(7): 647~649, 1983.

研究成績

1) 最高TB値、最高UB値/最高TB値比について

出生体重1000g未満群の最高TB値の平均及び標準偏差は $1.07 \pm 3.8 \text{ mg/dl}$ 、1000~1499g群では $1.28 \pm 3.2 \text{ mg/dl}$ と1000g未満群で有意に低値を示した ($P < 0.001$)。一方、最高UB値については1000g未満群 $0.74 \pm 0.59 \text{ } \mu\text{g/dl}$ 、1000~1499g群 $0.61 \pm 0.30 \text{ } \mu\text{g/dl}$ とTB値とは逆に出生体重1000g未満群で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。最高UB値/最高TB値比については、1000g未満群で $0.66 \pm 0.35 \times 10^{-4}$ 、1000~1499g群では $0.48 \pm 0.22 \times 10^{-4}$ と1000g未満群で有意の高値を示していた ($P < 0.01$)。

2) 核黄疸発症例について

出生体重1500g未満の死亡例中、剖検し得たのは37例で、うち6例(16%)に核黄疸所見を認めた。主要剖検所見として、HMD3例、頭蓋内出血3例、敗血症2例に認めた。その最高TB値が 1.25 mg/dl 以下の症例が6例中5例(83%)で、うち3例では最高UB値は $1.00 \text{ } \mu\text{g/dl}$ 以上を示していた。うち1例は最高TB値 56 mg/dl であったが最高UB値 $0.47 \text{ } \mu\text{g/dl}$ とUB/TB比は高値を示していた。

3) 予後と核黄疸発症因子について

生存例については生後6ヶ月以上追跡できた症

例112例, 死亡例については剖検により核黄疸の有無を確認し得た37例, 計149例について, 予後良好群, 予後不良群, 死亡例核黄疸(-)群, 核黄疸(+群)の4群に分けて比較検討した。(表1)

a) 最高TB値: 核黄疸(+群)は他の3群との間に有意差を認めなかった。予後良好群は予後不良群核黄疸(-)群に比し有意に高値を示していた。

b) 最高UB値: 核黄疸(+群)では, $1.01 \pm 0.56 \mu\text{g}/\text{dl}$ と核黄疸(-)群に比べ高値であったが推計学的に有意差はなかった。良好群に比し, 死亡例の核黄疸(+群), 核黄疸(-)群はいずれも有意に高値を示していた ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

c) 血清最高UB値/最高TB値比: 最高UB値と同様に, 死亡例核黄疸(+群)と核黄疸(-)群との間には有意差はなかった。 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。しかし, 黄疸(+群)と核黄疸(-)群との間には有意差はなかった。

d) 臨床的諸因子: 仮死, 感染症, 呼吸障害, 頭蓋内出血の合併頻度をみると, 死亡例では生存予後良好群に比し有意に高かった。

しかし, 核黄疸(+群)と核黄疸(-)群との間には明らかな差を認めなかった。

4) 最高UBレベルと臨床症状及び予後(表2)
その最高UB値により, Group A ($UB < 0.50 \mu\text{g}/\text{dl}$), Group B ($0.50 \sim 0.99 \mu\text{g}/\text{dl}$), Group C ($UB \geq 1.00 \mu\text{g}/\text{dl}$) の3群に分け, 比較検討した。

平均在胎週数, 出生体重は Group Cが他の2群に比し有意に低値を示した。最高TB値は $A < B < C$ の順に高値を示した。

Group Cにおける仮死, 呼吸障害の合併頻度は42%, 73%と, Group A, Bの2群に比し有意に高値であった。頭蓋内出血及び感染症については3群間に有意差はなかった。

高直接「ビ」血症の頻度は Group Aでは他の2群に比し有意に低値であった。

中枢神経系後障害の発生頻度は3群間に差がなかったが, 死亡率についてみると, Group Cでは Group A, Group Bに比し有意に高かった。

結 論

出生体重1500g未満の極小未熟児192例を対象に血清TB, UB値の推移について調べた。うち6例に剖検的に核黄疸が証明された。

最高TB値が $1.25 \text{mg}/\text{dl}$ を越えたのは1例のみであったが, UB値, UB/TB比がそれぞれ6例中4例にその上昇を認め, 核黄疸を予知する上に臨床上有用であることを示唆する成績を得た。尚, 剖検上核黄疸を呈さなかった死亡例においても, UB値, UB/TB比の明らかな上昇を認めた。

UB値を上昇させる因子として, 在胎週数, 出生体重, 仮死・呼吸障害・直接ビリルビン上昇の合併頻度の高いことを認めた。

Table 1. Clinical data and prognosis in very low birth weight infants.

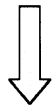
Groups	Alive		Died		Statistical analysis
	Group A good n=98	Group B poor n=14	Group C KI(-) n=31	Group D KI(+) n=6	
Gest. age (wk)	29.8±3.1	27.9±3.3	27.0±2.9	27.8±2.7	n.s.
Birth weight(gm)	1213±232	1047±287	877±226	1051±287	n.s.
Max. TB (mg/dl)	13.0±2.9 (7.4~21.8)	10.8±2.8 (6.7~16.6)	11.0±4.4 (4.0~21.3)	12.8±5.7 (5.6~24.6)	A-B**, A-C**
Max. UB (μg/dl)	0.62±0.32 (0.23~2.14)	0.62±0.29 (0.10~1.18)	0.83±0.72 (0.05~3.89)	1.01±0.56 (0.40~2.12)	A-C*, A-D**
UB/TB ratio (×10 ⁻⁴)	0.48±0.22 (0.16~1.38)	0.61±0.35 (0.10~1.59)	0.71±0.39 (0.10~1.86)	0.87±0.48 (0.32~1.81)	A-C**, A-D**

Data expressed as mean±S.D.
<0.05, *<0.01, n.s. not significant.

Table 2. Data on 192 VLBW infants according to maximum UB levels.

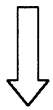
Groups	Unbound bilirubin levels						Statistical analysis
	Group A (<0.50mg/dl) (n=82)		Group B (0.50<. <1.0mg/dl) (n=84)		Group C (>1.0mg/dl) (n=26)		
	n	%	n	%	n	%	
Aos at 1 min <4	15	18%	11	13%	11	42%	A-C*, B-C**
RO with MV	39	47%	41	49%	19	73%	A-C*, B-C*
ICH	16	19%	19	22%	8	31%	n.s.
Infections	16	19%	13	15%	8	31%	n.s.
OB >=2.0mg/dl	7/47	15%	14/42	33%	8/18	44%	A-B*, A-C*
ET	7	8%	24	28%	18	69%	A-B***, B-C***, A-C***
Prognosis:							
CNS sequelae	5	6%	7	8%	2	8%	n.s.
Died	18	22%	17	21%	11	42%	A-C*, B-C*
Kernicterus	2	2.4%	1	1.2%	3	12%	B-C*

Statistical analysis by K₂ test.
<0.05, *<0.01, ****<0.001, n.s. not significant.



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

新生児とくに極小未熟児における黄疸の管理においては血清総ビリルビン値(TB)のみでは核黄疸の発生を予知することは困難とされ,血液脳関門を容易に通過し得るアルブミン非結合型ビリルビン,すなわちアンバウンドビリルビン値(UB)の測定が重要視される。

最近,このUBの測定が専用測定機器の開発により簡便にベッドサイドで行えるようになった。しかし,その測定値の臨床的意義については一定の見解が得られていない。

本研究においては,極小未熟児を対象に 1)核黄疸の発症とUB値との関連性,2)UB値の上昇に關与する諸因子について検討した。