

核黄疸 (アルブミンとビリルビンの相互作用)

香川大学医学部小児科学教室

大西 鐘 寿

淀川キリスト教病院小児科

船 戸 正 久

愛仁会高槻病院小児科

李 容 桂

Brown 大学医学部小児科学教室

Cashore A. W., Oh. W.

研 究 目 的

新生児の核黄疸発生機序についてはまだ未解決な部分が多い。その重要な要因のひとつとしてアルブミン(以下ALBと略す)とビリルビン(以下BRと略す)の相互作用がある。この相互作用にある種の薬剤が影響を与え核黄疸の誘因になることが報告されているが、セフェム系抗生剤などの新しい薬剤については十分な検討がなされていない。本研究ではNICU(新生児集中看護室)で現在使用されている、またはされつつある薬剤を中心にALBのBR結合部位に及ぼす影響について検討した。

研 究 方 法

Date社製コントロール人血清(ALB=0.40 mM/L, BR=0.17 mM/L, B/A=0.43)に薬剤を加え、それによるフリービリルビン(Free BR)の変化を測定し、Brodersenの方法に従って下記の式よりALBのBR結合部位での各薬剤の結合定数(K_o)を求めた。

$$b/b_o = K_o D + 1$$

b: 薬剤混入時のFree BR濃度

b_o : 薬剤混入前のFree BR濃度

D: 混入薬剤の濃度

ALBの測定はB. C. P.(ブロムクレゾールパープル)法で行い、BRおよびFree BRはArrows社製U. B. analyzerを使用し、それぞれspectrophotometryおよびglucose oxidase-peroxidase法で0.1 M phosphate buffer + 5% glucose液内(pH = 7.40, 30°C)にて測定した。なおALB

(0.40 mM/L), BR(0.17 mM/L)およびFree BR(8.6 nmol/L)での偏位係数はそれぞれ1.0%, 1.5%および2.2%であった。

研 究 結 果

図1は縦軸に b/b_o , 横軸に薬剤の濃度をとりますで報告されているBR displacerの sulfisoxazole, Na salicylateと現在使用されている各セフェム系抗生剤およびfosfomicin(FOS)を比較したものである。とくにLMOX(シオマリン[®]), CEZ(セファメジン[®])がそれぞれ $K_o = 5.9 \times 10^{-3} M^{-1}$, $4.5 \times 10^3 M^{-1}$ とNa salicylateと同程度のBR displacerであることが示された。

表1は本研究で検討した薬剤を K_o の高い順に列挙したものであるが、前述のセフェム系抗生剤、furosemide(ラシックス[®]), diazepam(セルシン[®])に加えて動脈管開存症(PDA)の内科的閉鎖に使用されているmephennamate(ポンタール[®]), indomethacin(インダシン[®])がそれぞれ $K_o = 1.3 \times 10^{-5} M^{-1}$ とSulfisoxazoleよりも強力なBR displacerであることが示唆された。一方従来より使用されているABPc(アンピシリン[®])やGM(ゲンタシン[®])などはBR結合部位にほとんど影響しないことが確認された。図2はラットを使ったin vivoのsulfisoxazole実験の結果である。sulfisoxazole投与群では、統制群に較べてBRが薬剤投与後有意に低下(Free BRが一過性に有意に上昇しているのが認

められた。また実験終了後剖検脳から抽出したBR濃度も sulfisoxazole 投与群に有意に高いことが示された。

考案およびまとめ

近年セフェム系抗生剤などの新薬が次々と開発され、NICUにおいても次第にその適用が拡がりつつある。Sternは、新生児に使用されるいかなる薬剤もALBとBRの相互作用に及ぼす影響について検討されるべきであることを強調している。本研究では、従来の報告に加えてセフェム系抗生剤ではとくにLMOX, CEZがNa salicylateと同程度のBR displacerである

こと、さらにPDAの内科的閉鎖に使用されている mephenamate, indomethacin が sulfisoxazole より強力なBR displacer であることが確かめられた。これらの使用は、ラットの sulfisoxazole 実験にもみられるように核黄疸を誘発する可能性もあり、今後これらの薬剤の使用については十分な注意を要するものと思われる。また、さらに詳しい動物実験での検討も必要と考えられる。

参 考 文 献

- 1) Silverman, W.A., Andersen, D.H., Blanc, W.A. et al : A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics. 18:6]4, 1956.
- 2) Brodersen, R.: Competitive binding of bilirubin and drugs to human serum albumin studied by enzymatic oxidation. J. Clin. Invest. 54:]353, 1974.
- 3) Cashore, W., Funato, M., Oh, W. et al.: Bilirubin displacement from albumin by beta-lactam antibiotics. Pediatr. Res. 16:]22A, 1982.
- 4) Stern, L.: Drug interaction II. Drug, the newborn infant, and the binding of bilirubin to albumin. Pediatrics. 49:9]6, 1972.

図1. アルブミンとビリルビンの相互作用に及ぼす薬剤の影響

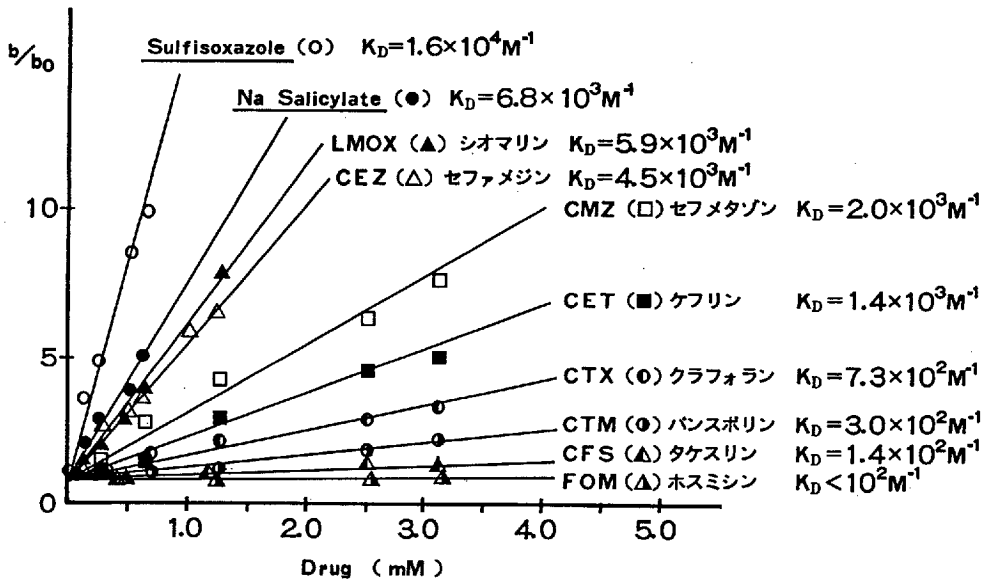
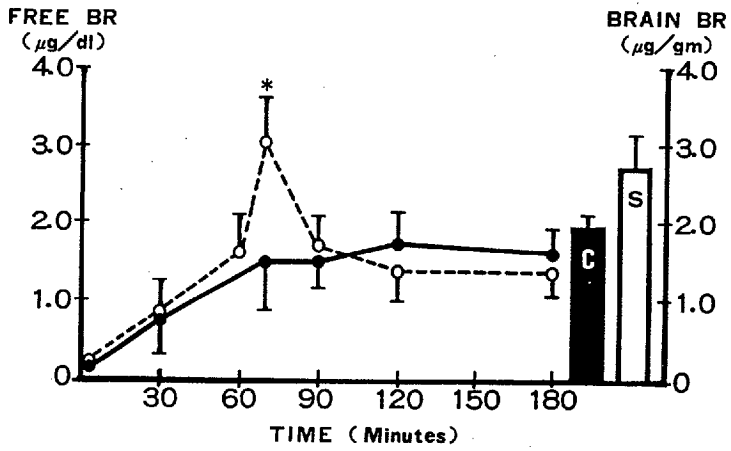
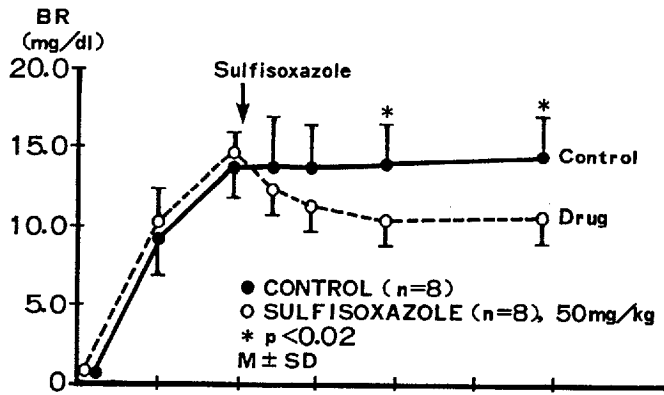


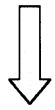
表1. Binding Constants of Drugs to High-affinity Binding Site of Human Serum Albumin to Bilirubin

(at pH 7.4, 30°C, 0.1M Phosphate Buffer)

Drug	K_D (M^{-1})
Acetaminophen	9.2×10^5
Mephenamate (ポンタール®)	1.3×10^5
Indomethacin (インダシン)	1.2×10^6
Furosemide (ラシックス)	2.3×10^4
Diazepam (セルシン)	1.7×10^4
Sulfisoxazole	1.6×10^4
Na Salicylate	6.8×10^3
LMOX (シオマリン)	5.9×10^3
CEZ (セファメジン)	4.5×10^3
Aminophyllin	2.2×10^3
CMZ (セフメタゾン)	2.0×10^3
CET (ケフリン)	1.4×10^3
Sulfadiazine	1.1×10^3
CTX (クラフォラン)	7.3×10^2
Phenobarb	7.1×10^2
Pc-G (ペニシリン・G)	6.4×10^2
MPI-Pc (スタフシリン)	5.8×10^2
CTM (バンスポリン)	3.0×10^2
Acetylsalicylate	2.1×10^2
CFS (タケスリン)	1.4×10^2
ABPc (アンピシリン)	1.2×10^2
PIPC (ベントシリン)	$< \times 10^2$
FOM (ホスミシン)	
GM (ゲンタシン)	
AMK (アミカシン)	
KM (カナマイシン)	
SM (ストレプトマイシン)	
Tolazoline	

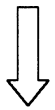
図 2. 黄疸ラットでの Sulfisoxazole 投与実験





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

新生児の核黄疸発生機序についてはまだ未解決な部分が多い。その重要な要因のひとつとしてアルブミン(以下 ALB と略す)とビリルビン(以下 BR と略す)の相互作用がある。この相互作用にある種の薬剤が影響を与え核黄疸の誘因になることが報告されているが、セフェム系抗生剤などの新しい薬剤については十分な検討がなされていない。本研究では NICU(新生児集中看護室)で現在使用されている、またはされつつある薬剤を中心に ALB の BR 結合部位に及ぼす影響について検討した。