

VI. 高ビリルビン血症に関する研究

総括報告書

分担研究者 大西 鐘 壽

研究目的

昭和58年度の研究成果を踏まえて新生児黄疸に対する多方面からのアプローチが為された。また、現在日本における全国的なレベルでの新生児黄疸の治療方針や核黄疸発生の実態は不明であるため全国の主要な新生児施設へのアンケート調査を行なった。従って今年度の研究課題として下記の如く臨床的並びに基礎的な項目及びアンケート調査結果について報告する。

研究結果

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, (ii) ABO不適合溶血疾患の診断基準の作成, (iii) ヘモグロビン分解産物とキャリアー蛋白に関する研究—methemalbuminemiaと正常成熟新生児における血中 hemopexin 濃度の生後変化—,

皮膚ビリルビンの意義を明らかにするため、病的状態、特に核黄疸危険増強因子を有する児での血漿ビリルビン(TB)と経皮的ビリルビン(TcB)とを同時に測定しその関係を検討した。成熟児の重症黄疸児において、血清ビリルビン値25mg/dl以下の児ではTBとTcBの間に良好な相関があるが、25mg/dl以上ではTcBは、ほぼ同一の測定値を示した。敗血症、アシドーシス、低血糖の核黄疸危険増強因子を有する児においてはTBとTcBの解離が大であった。これらの原因については今後の検討が待たれる。

ABO不適合溶血疾患の診断については、抗A・B免疫抗体価が母体と児において高値であっても溶血現象は必ずしも起こらない。これは胎盤通過時にその抗体価の著しい低下が起こると、児血球の免疫抗体に対する反応が成人血球の1/2~1/64と低値であることが原因と考えられる。

methemalbuminemiaの2症例を経験し、その病因の1つとしてhemeのcarrier蛋白である血漿中のhemopexinの低値が重要な因子であることが結論された。

2) 光療法の臨床的研究

(i) 光療法の適応基準と予後, (ii) 新生児高ビリルビン血症に対する光療法phenobarbital併用療法の児に与える影響について—6才児のアンケート調査から—, (iii) 成熟児の高ビリルビン血症に対する光療法, (iv) bronze baby症候群の予後調査

光療法・薬物療法後のfollow up studyが中心の研究であるが、身体的精神的発育に悪影響を及ぼすようなデータは見出されなかった。

成熟新生児の光療法の光開始基準を、日令4~6において血漿ビリルビン値を21~24mg/dlと決めて、その妥当性を血漿総ビリルビン値の変動より検討されたが、それらの児の今後の長期follow upのデータが待たれる。

光療法により生じたbronze baby syndromeの2才までの予後を検討すると、GOT, GPTの一過性高値を示す例がある以外、精神運動発達、身体発育については対照との大差は認められなかった。

3) 光療法の基礎的研究

(i) ビリルビンの光異性体における血清アルブミンの意義に関する研究

(ii) 新生児高ビリルビン血症の green light 療法におけるビリルビンの代謝

ビリルビン・ヒト血清アルブミンの複合体水溶液の光照射による *in vitro* の実験において、ビリルビンの立体異性化ないし構造異性化には血清アルブミンが質的及び量的に重要な役割をしていることがその kinetic study により立証された。更に構造異性体である (EZ)-cyclobilirubin の生成経路が (ZZ)-bilirubin から直接でなく中間体として (EZ)-bilirubin を介していることが証明された。

光源の問題として 400~520 nm の波長の光エネルギー量を一定にし 480 nm 以上の光エネルギー量を増加させた時の photoisomer の変動を見ることにより立体異性体すなわち (ZE)-bilirubin の生成の最も有効な波長は 480 nm 以下であり、(EZ)-cyclobilirubin の生成に最も有効な波長は 480 nm 以上である事が明らかにされた。(EZ)-cyclobilirubin の生成は光療法の効果の上で critical でありその作用波長を見出すことは光療法の副作用の問題とも関係して重要である。特に DNA の障害、発癌性等で問題となる 400~450 nm の光エネルギー量を減少させた green light が、すでに外国では臨床に応用され検討されている。しかしヒト新生児における green light 使用時の bilirubin photoisomers の動態は不明である。そのため従来の blue white light に代えて green light をヒト新生児に使用すると 400~520 nm の総光エネルギー量が低下するにもかかわらず臨床の効果は殆ど遜色なく認められることが証明された。血清中の bilirubin-photoisomer を分析すると血清中のビリルビンの立体異性体の (ZE)-bilirubin の濃度の上昇は少なく、構造異性体の (EZ)-cyclobilirubin の濃度は blue white light と比較して変化なかった。

4) 核黄疸の臨床的研究

(i) 核黄疸の臨床的検討, (ii) 新生児高ビリルビン血症の聴性脳幹反応に及ぼす影響, (iii) 核黄疸 (アルブミンとビリルビンの相互作用), (iv) 血清 unbound bilirubin と核黄疸に関する研究

核黄疸の臨床的検討においては、昭和 47 年から昭和 59 年までの 13 年間の剖検例における核黄疸 50 症例を血清総ビリルビン値と合併症の面より分析し、極小未熟児は、光療法開始基準の血清ビリルビン値を満たさなくても核黄疸を示す例があり今後適応基準の再検討が必要であることが指摘された。合併症との関係については、特に感染に伴って生じ易いことが判明した。

高ビリルビン血症の児の聴性脳幹反応を検討すると、その影響は末梢聴神経が主体でありその変化は可逆的であった。

また成常成熟児のビリルビンの titration curve を求め、アルブミンのビリルビンに対する結合能について検討し、血清総ビリルビン値と血清 unbound bilirubin 値との関係を検討し治療基準の簡便な目安となる様にグラフ化を試みた。その結果成熟児の total binding capacity は 22.5~27.5 mg/dl (平均 24.8 mg/dl) であると言う。

unbound bilirubin については、体重により 4 群に分けて日令別にその値の検討がなされ、2500 g より大きい群は現行の基準が低くすぎ、再検討が必要と考えられた。

5) 核黄疸の基礎的研究

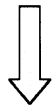
(i) Gunn ラットのビリルビン性小脳發育障害におけるライソゾームの動態, (ii) 無アルブミン—高ビリルビン血症ラット及び無アルブミンラットにおけるビリルビンの脳内移行について

小脳低形成を起こす Gunn ラットを用い中枢神経系におけるビリルビン毒性発現機構との関連においてライソゾームの動態につき検討した。ホモ (jj) 及びヘテロ (j+) におけるビリルビン毒性が発現される時期でのライソゾーム酵素の活性を比較し、その活性分布のパターンをライソゾームと他の細胞内小器官の密度勾配遠心分離分画についておこなった。jj と j+ 間の酵素活性の比較において cathepsin, arylsulfatase, β -glucuronidase が他の酵素に比較しそれぞれ 3.02, 2.11, 8.41 倍と活性が増加していた。密度勾配遠心分離分画の分布を見ても jj と j+ 間で上記 3 酵素についても著しく異なり、軽い比重に来る分画の酵素活性が jj で増加していた。

Gunnラットと無アルブミン血症ラットとの交配により育成された無アルブミン血症高ビリルビンラット(AJR)は重篤な核黄疸で生後20日までに死亡する。AJRとGunnラットのビリルビンの分布を見ると、血清ビリルビンはAJRの方が約75%低いが脳中ビリルビンは1.2~2.7倍高値であった。AJRの血清ビリルビンは、ほとんどが結合型であり、リポ蛋白の脂質側に結合していることを証明した。以上からの事実からリポ蛋白結合ビリルビンは脳へ移行し易い結果が得られた。その移行の詳細な検討及びリポ蛋白結合ビリルビンのヒト新生児における意義については今後の研究が期待される。

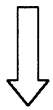
6) 新生児黄疸に関する実態調査

大学病院79施設を含む全国の主要新生児施設209ヶ所へ新生児黄疸治療指針及び新生児黄疸の予後(特に核黄疸)についてアンケート調査を行なった。回収率は116施設(大学42施設,一般病院74施設)で55.5%であった。血清ビリルビンの測定法は73%の施設がspectrometry法で測定しその約3/4の施設でbed sideで迅速に測定出来る機種が使用されていた。都立母子保健院提唱の村田の光療法開始基準及び交換輸血適応基準がそれぞれ71%,52%の施設で利用されている。核黄疸症例は78%の施設で過去3年間に経験され、23施設より55例の回答が得られ、その80%が院外出産児であり、しかもそのうちの45%が成熟児であった。また当然ではあるが超未熟児,極小未熟児が全体の42%を占めた。今回核黄疸について回答が得られた施設が23施設あり、核黄疸の経験を有する施設が90施設に登ることから、全国レベルではかなりの核黄疸の発症が見られるものと推測される。新生児黄疸についての意見として、光療法及び交換輸血の基準作成の要望が30施設より出された。



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

昭和 58 年度の研究成果を踏まえて新生児黄疸に対する多方面からのアプローチが為された。また、現在日本における全国的なレベルでの新生児黄疸の治療方針や核黄疸発生の実態は不明であるため全国の主要な新生児施設へのアンケート調査を行なった。従って今年度の研究課題として下記の如く臨床的並びに基礎的な項目及びアンケート調査結果について報告する。