

# green light 療法におけるビリルビン代謝

香川医科大学・母子センター新生児部

磯部 健一

香川医科大学・小児科

佐々木 研吉, 福崎 良

大西 鐘壽

## 研究目的

green light が新生児高ビリルビン血症に対する光療法の光源として有効であることが Vecchi により報告されたが、その作用機構についての検討はなされていない。光療法の黄疸軽減機構は (EZ)-cyclobilirubin を介する経路が最も重要であることを *in vivo* 及び *in vitro* において証明した。要するに光療法中のヒト新生児において (EZ)-cyclobilirubin の血中半減期は (ZE)-及び (EZ)-bilirubin の9時間に比べて1.9時間と極めて短く、また (EZ)-cyclobilirubin の胆汁排泄は光療法開始とともに速やかに増加し、(ZE)-及び (EZ)-bilirubin の2.5倍であり、また *in vitro* において510nm付近の光エネルギーが (EZ)-cyclobilirubin の生成に最も有効であることを見出し報告した。green light は470~600nmの分光エネルギー分布を有し、520nm付近の放射エネルギーが最大で (EZ)-cyclobilirubin の生成に最も効果的であり、かつ400~450nmのエネルギーを有するblue light のDNA断裂による潜在的有害性を回避できるより安全な光源といえる。我々の *in vitro* での photoisomer の動態に関する成績を基に光療法の光源としてblue-white lamp と市販のgreen lamp (A) 及び試作のgreen lamp (B) 使用時の photoisomer の動態について検討した。

## 対象及び方法

blue-white lamp 照射群、市販のgreen lamp (A) 照射群、試作のgreen lamp (B) 照射群の3群に分け、光源として各群とも20Wの蛍光灯7本を使用した。blue-white群は成熟児8例、未熟児9例の計17例、green (A) 群は成熟児5例、未熟児8例の計13例、green (B) 群は成熟児4例、

未熟児3例の7例であり、在胎週数、生下時体重、光療法開始日令及び開始時の血清ビリルビン濃度については3群間に有意差はなかった。Minolta-Air-Shields Fluoro-lite-Meter 451 (受光部特性400~520nm) で測定した児の胸部での光エネルギーは、blue-white群は、 $11.5 \pm 1.1 \mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{nm}^{-1}$ 、green (A) 群は  $2.7 \pm 0.4 \mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{nm}^{-1}$ 、green (B) 群は  $6.1 \pm 0.3 \mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{nm}^{-1}$  であり、ビリルビンの吸収極大460nmを中心とする400~520nmの光エネルギーはblue-whiteに比べ、green (A)、green (B) は各々約1/5、約1/2に相当した(表1)。血中ビリルビンとその photoisomer [(EZ)-bilirubin (ZE)-bilirubin, (EZ)-cyclobilirubin] は光療法開始後24時間迄、経時的にHPLCで測定した。

## 結果及び考察

### (1) (ZE)-bilirubin の動態 (図1)

(ZE)-bilirubin の総ビリルビン濃度に対して占める割合は光療法開始前ではblue-white群は  $10.6 \pm 3.4\%$ 、green (A) 群は  $10.6 \pm 2.7\%$ 、green (B) 群は  $8.9 \pm 2.1\%$  と3群間に有意差は認められなかった。しかし光療法開始後blue-white群では速やかに増加し、2、6、12~24時間後にはそれぞれ  $17.0 \pm 2.7\%$ 、 $19.1 \pm 1.1\%$ 、 $18.5 \pm 0.9\%$  で光照射後約2時間で光平衡に達した。これに対しgreen (A) 群においては光開始後24時間まで11%前後の値を示し、光照射にも拘らず、有意な増加は認められなかった。しかしgreen (B) 群では光開始後緩やかに増加し、照射後2、6、12~24時間には  $12.1 \pm 1.1\%$ 、 $13.9 \pm 0.6\%$ 、 $13.9 \pm 1.4\%$  とblue-white群と同様に約2時間で光平衡に達した。3群間における (ZE)-bilirubin

の動態を比較すると blue-white 群と green(A), green(B)の両群の間に光開始1時間後には1%以下の, 2時間以後では0.1%以下の有意差が認められた。更に green(A)群と green(B)群の間に光開始後6時間後では0.1%以下の, 12-24時間後には1%以下の有意差が認められた。

## (2) (EZ)-bilirubinの動態(図1)

光療法開始前より極めて少量ではあるが全例において存在し, 3群とも光照射とともに12-24時間まで増加するが, 全体に対して占める割合は極めて少量に止まった。3群間では green(A)群と green(B)群の間に照射後6時間, 12-24時間において各々0.1%以下, 5%以下の危険率で有意差が認められ, green(B)群において(EZ)-bilirubinの生成が良いことが明らかとなった。

## (3) (EZ)-cyclobilirubinの動態

(EZ)-cyclobilirubinの総ビリルビン濃度に対して占める割合は光療法開始前では, 成熟児及び未熟児とも検出感度以下か, あるいは極く微量であった。blue-white群では光照射とともに漸増し, 開始後2時間では $1.27 \pm 0.58\%$  ( $n=13$ ), 6時間後では $2.01 \pm 1.16\%$  ( $n=6$ )まで増加し, 12-24時間後には $1.48 \pm 0.08\%$  ( $n=4$ )と減少する傾向が認められた。green(A)群では図2に示す如く照射後2時間では $0.83 \pm 0.43\%$  ( $n=12$ ), 6時間後では $1.32 \pm 0.64\%$  ( $n=9$ )まで増加し, 12-24時間後には $1.51 \pm 0.74\%$  ( $n=10$ )を占め blue-white群と同様にプラトーとなる傾向を示したが, 照射後2時間までの(EZ)-cyclobilirubinの生成は blue-white群に比べ少ないことが明らかとなった。逆に green(B)群では症例数は少ないが, 図3に示す如く光照射とともに漸増し, 照射後2時間までは blue-white群とほぼ同じ動態を示したが12-24時間後には $2.64 \pm 1.6\%$  ( $n=5$ )まで増加し, 3群のうち green(B)群が(EZ)-cyclobilirubinの生成率は良いことが明らかとなったが, 例数が少ないためか統計的に有意差が見られなかった。

以上の成績より400~520nmの範囲の光エネルギーが blue-white群に比べ, 約1/2と少ない green(B)群, 約1/5の green(A)群の順に(ZE)-bilirubinの生成率が低くなることが明らかとなり, in vitroの結果と同じ成績が得られた。

さらに光平衡状態に達する2時間以後の光照射前値に対する blue-white群と green(B)群, green(A)群の(ZE)-bilirubinの増加率は各々81%, 55%, 10%であり, 460nmを中心とする400~520nmの範囲の波長に受光部特性を有する Minolta-Air-Shield Fluoro-lite-Meter 451で測定したエネルギー値と(ZE)-bilirubinの増加率との間に正の相関が in vitroと同様に認められた。

一方(EZ)-cyclobilirubinの生成と, Minolta-Air-Shield Fluoro-lite-Meter 451で測定した光エネルギーの間の相関は in vitro同様に認められなかった。しかし光照射6時間までの(EZ)-cyclobilirubinの生成率は green(A)群が低く, blue-white群と green(B)群はほぼ同程度で, in vitroと同様の結果が得られた。green(A)群で生成率が低いのは使用した蛍光灯が530nmよりも長波長側に分光エネルギー分析を有するためと考えられる。blue-white群では green(B)群に比べ, 照射後12-24時間で(EZ)-cyclobilirubinの生成率が逆に低くなる傾向が認められた。これは我々が既に報告した如く経皮ビリルビン濃度の半減期は光照射部位及び遮光部位のいずれも green light群が blue-light群より長いこと, 即ち blue-white群では皮膚の退色が速やかに起こり, 光化学反応の場である皮膚に存在するビリルビン濃度が低下した結果が反映されたと考えられる。また光療法の臨床的効果については以前報告した居り差が認められなかったことより, (ZE)-bilirubinの生成率の程度は血中ビリルビン濃度の低下機構に殆ど関与しないことが明らかとなった。

## 結 語

以上の成績より我々がビリルビンの photoisomerのうちで重要な物質と主張してきた(EZ)-cyclobilirubinを介した経路が, 新生児高ビリルビン血症の光療法における主要な代謝経路であることを裏付ける成績が得られた。また今回使用した試作の green lamp(B)は(EZ)-cyclobilirubinの生成が in vivoにおいても in vitro同様に良いこと及び blue-white lampの潜在的有害性を回避できることより, 新生児黄疸に対

する光療法の安全かつ有効な光源であると結論された。

表 1.

	Blue white	Green (A)	Green (B)
n	17	13	7
Gestational age(wk)	36.0 ± 4.3	36.0 ± 3.8	36.7 ± 3.5
Birthweight(g)	2619 ± 1043	2275 ± 796	2445 ± 798
Age at start of phototherapy(d)	4.1 ± 2.7	4.7 ± 3.3	3.7 ± 1.7
Serum bilirubin concentration(mg/dl)	14.2 ± 3.0	14.8 ± 2.9	13.0 ± 1.7
Light intensity ( $\mu W \cdot cm^{-2} \cdot nm^{-1}$ )	11.5 ± 1.1	2.7 ± 0.4	6.1 ± 0.3

(mean ± S. D.)

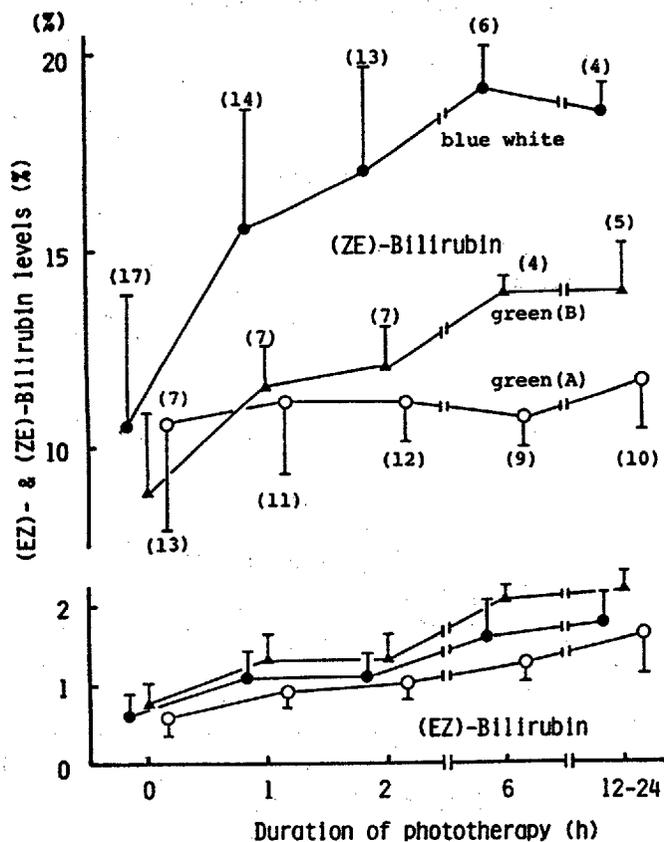
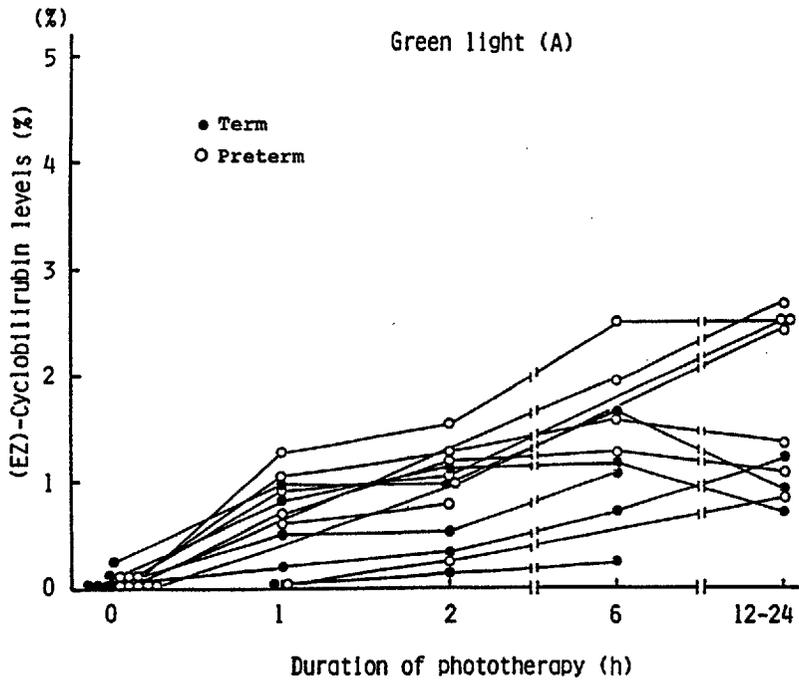
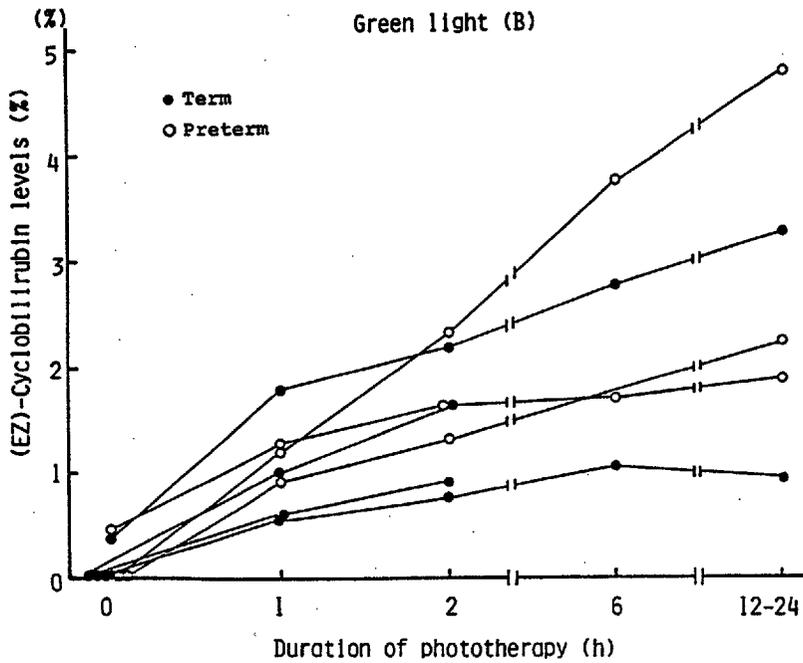


図 1.



☒ 2.



☒ 3.



## 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

green light が新生児高ビリルビン血症に対する光療法の光源として有効であることが Vecchi らにより報告されたが、その作用機構についての検討はなされていない。光療法の黄疸軽減機構は(EZ) - cyclobilirubin を介する経路が最も重要であることを *in vivo* 及び *in vitro* において証明した。要するに光療法中のヒト新生児において(EZ) - cyclobilirubin の血中半減期は(ZE) - 及び(EZ) - bilirubin の9時間に比べて1.9時間と極めて短く、また(EZ) - cyclobilirubin の胆汁排泄は光療法開始とともに速やかに増加し、(ZE) - 及び(EZ) - bilirubin の2.5倍であり、また *in vitro* において510nm 付近の光エネルギーが(EZ) - cyclobilirubin の生成に最も有効であることを見出し報告した。green light は470~600nm の分光エネルギー分布を有し、520nm 付近の放射エネルギーが最大で(EZ) - cyclobilirubin の生成に最も効果的であり、かつ400~450nm のエネルギーを有する blue light のDNA断裂による潜在的有害性を回避できるより安全な光源といえる。我々の *in vitro* での photoisomer の動態に関する成績を基に光療法の光源として blue-white lamp と市販の green lamp(A)及び試作の green lamp(B)使用時の photoisomer の動態について検討した。