

核黄疸の予防に関する研究

核黄疸の発症機序に関する研究

神戸大学医学部小児科 中 村 肇

はじめに

核黄疸の発症には、血中にて蛋白に結合していない Unbound bilirubin (UB) が血液脳関門を通過し易いことから、その測定値のもつ臨床的有用性についてこれまで報告してきた。

研究者らは、血清総ビリルビン値 (TB) 及び血清 UB 値による新生児黄疸に対する治療基準を設け (表 1)、光線療法・交換輸血を実施してきた。その基準は児の日齢・出生体重別に、TB 値については Maisels ら、村田らの基準を一部改変し、UB 値については臍帯血を用いた Bilirubin titration curve における First binding site から Second binding site への変曲点より、出生体重 1500g 未満の極小未熟児では $0.7 \mu\text{g}/\text{dL}$ を、1500g 以上の児では $1.0 \mu\text{g}/\text{dL}$ を UB 値の Critical level として交換輸血の適応としてきた。

本研究では、本基準の妥当性について過去 2 年 8 ヶ月間の臨床成績をもとに検討を加えた。

研究対象

1984 年 1 月より 1986 年 8 月まで当院母子センターに入院した新生児のうち、表 1 の治療基準により光線療法あるいは交換輸血を要した高ビリルビン血症 306 症、うち交換輸血例 19 例である。

血清 TB、UB 値の測定は UB - Analyzer を用いて行った。

研究成績

1) 光線療法・交換輸血開始時期とその血清 TB・UB 値 (表 2・表 3)

出生体重別に 4 群に分け検討した。治療開始日齢は低体重群ほど早く、血清 TB・UB 値も低レベルで光線療法が開始されているが、UB/TB 比でみると、出生体重に関係なく 0.4×10^{-4} 前後

であった。一方、交換輸血施行群についてみると、出生体重 2500 g 未満の児では同様の結果が得られているが、2500 g 以上の成熟児群で交換輸血施行例はいずれも血液型不適合例であることから、早期に施行されており、UB/TB 比も低レベルで実施されていた。なお、今回の研究期間中に当母子センターに入院した児のうち、核黄疸を呈した症例は、剖検例・生存例いずれにおいてもなかった。

光線療法あるいは交換輸血を施行開始時における TB-UB の関係を体重別に図示した (図 1)。小さい四角は光線療法を、大きい四角は交換輸血例を示す。光線療法例・交換輸血例ともに、低体重の児ほど、TB 値に比し、UB 値の分布が相対的に高レベルを示していた。また、UB 値のみが基準を越え交換輸血を施行された症例では、いずれも仮死・頭蓋内出血・RDS 等の High Risk Factor を有していた症例であった。

2) 治療決定は何によってなされたか。

光線療法・交換輸血療法の決定が、TB 値・UB 値いずれによってなされたかを検討した (図 2)。

a) 光線療法の決定

出生体重 1000 g 未満群、1000 ~ 1500 g 未満群の児では、TB 値が基準に達したため施行開始されていた例が、それぞれ 88%、81% を占め、UB 値単独で施行されていたのは 13%、19% に過ぎなかった。一方、1500 g 以上 2500 g 未満の群、2500 g 以上の群では、UB 値単独で施行された例が、それぞれ 48%、46% に及んでおり、TB・UB 値共に基準に達していた児を加えると、それぞれ 64%、79% となり、先の 1500 g 未満群とは逆に、UB 値に依存した光線療法適応決定がなされていることが明らかとなった。

b) 交換輸血療法の決定

交換輸血施行例は全体で19例と少ないが、出生体重2500g未満の各体重群では、いずれも血清UB値が基準を越えていた症例であり、その決定はTB値よりもUB値によりなされた症例が多い。一方、2500g以上の群ではTB値のみが基準値に達し、交換輸血をうけた症例が63%あり、UB値のみによるものは13%に過ぎなかった。先に述べた如く、これらの症例はいずれも血液型不適合による高ビリルビン血症例で、生後早期に施行されている。

3) 治療適応の決定とリスクファクター

各種リスクファクターの存在と治療適応の決定との関連性について検討した。(図3)

哺乳開始遅延としたのは日齢5まで哺乳不良であった症例、頭蓋内出血はPapille II以上、仮死は1分後アプガー・スコア6点以下、呼吸障害は人工換気療法を要した児とした。血液型不適合例はいずれもABO式によるもので間接クーモス陽性例である。

交換輸血施行例をみると、血液型不適合例を除くと、いずれの症例も上記リスクファクターを一つ以上有する症例であり、UB単独あるいはTB、UB共に基準に達していた。

一方、光線療法例についてみても、リスクファクターを有する児では、その適応決定がUB単独ないしTB・UB共レベルに達し施行されていた

例が2/3以上を占めており、これらリスクファクターをもつ児では、リスクファクターをもたない児に比し、適応決定における血清UB値のもつ比重が高かった。

ま と め

1) 血清TB及びUBレベルにより新生児高ビリルビン血症に対する治療計画を立て、1984年1月より1986年8月まで、306例の新生児に光線療法、交換輸血療法を施行してきた。この間、臨床的にも、剖検的にも核黄疸と診断された例は1例もなかった。

2) 光線療法施行例で、出生体重1500g未満群ではUB値のみで決定された例は20%に過ぎなかったが、1500g以上群では46~48%とその比率が高く、この群における基準値を再検討したい。

3) 交換輸血施行例は全体で19例で、2500g以上の群ではいずれもABO不適合による早発黄疸例であった。2500g未満の低体重群では、何らかのリスクファクターを有しており、その適応決定もTB値よりUB値の上昇によりなされていた。

4) 今回の臨床的検討より、我々の用いている光線療法・交換輸血療法の適応基準はOver treatmentの可能性はあっても、Under treatmentではないと考えた。

表1. 光線療法・交換輸血の適応基準

I. 総ビリルビン濃度による基準

出生体重	～24時間		～48時間		～72時間		～96時間		～120時間		5日～	
	光線療法	交換輸血	光線療法	交換輸血	光線療法	交換輸血	光線療法	交換輸血	光線療法	交換輸血	光線療法	交換輸血
～999g	5mg/dl	8mg/dl	6mg/dl	10mg/dl	6mg/dl	12mg/dl	8mg/dl	12mg/dl	8mg/dl	15mg/dl	10mg/dl	15mg/dl
1000～1499g	6	10	8	12	8	15	10	15	10	18	12	18
1500～2499g	8	10	10	15	12	18	15	20	15	20	15	20
2500g～	10	12	12	18	15	20	18	22	18	25	18	25

II. アンパウンド・ビリルビン濃度による基準

出生体重	光線療法	交換輸血
～1499g	0.3 μ g/dl	0.7 μ g/dl
1500g～	0.5 μ g/dl	1.0 μ g/dl

注>総ビリルビン値、UB値のいずれかが基準を越えると治療を開始する。

表2. 研究対象1 (光線療法のみ施行群)

出生体重(g)	例数	在胎週数(週)	治療開始(日)	TB (mg/dl)	UB (μ g/dl)	(mean)
						UB/TB ($\times 10^{-4}$)
～999	8	27.8 ± 2.4	1.5 ± 0.8	6.8 ± 1.1	0.28 ± 0.10	0.41 ± 0.14
1000～1499	26	30.2 ± 2.4	1.9 ± 1.0	8.6 ± 1.4	0.33 ± 0.14	0.38 ± 0.15
1500～2499	107	34.8 ± 2.4	3.1 ± 1.2	12.5 ± 2.2	0.50 ± 0.15	0.41 ± 0.14
2500～	146	38.2 ± 1.7	3.8 ± 1.2	16.2 ± 3.0	0.60 ± 0.14	0.39 ± 0.12
Total	287	36.0 ± 3.6	3.3 ± 1.3	13.8 ± 3.7	0.52 ± 0.17	0.39 ± 0.19

表3. 研究対象2 (交換輸血施行群)

出生体重(g)	例数	在胎週数(週)	治療開始(日)	TB (mg/dl)	UB (μ g/dl)	(mean)
						UB/TB ($\times 10^{-4}$)
～999	3	26.7 ± 1.2	2.0 ± 1.0	9.4 ± 1.4	0.72 ± 0.31	0.77 ± 0.32
1000～1499	5	29.8 ± 1.5	3.4 ± 2.6	10.3 ± 4.1	0.67 ± 0.31	0.61 ± 0.18
1500～2499	3	35.0 ± 2.6	5.3 ± 2.9	17.3 ± 5.7	1.11 ± 0.06	0.67 ± 0.16
2500～	8	39.0 ± 3.1	1.6 ± 0.9	19.4 ± 4.9	0.81 ± 0.35	0.42 ± 0.18
Total	19	34.0 ± 5.5	2.6 ± 2.0	15.1 ± 6.1	0.81 ± 0.32	0.56 ± 0.23

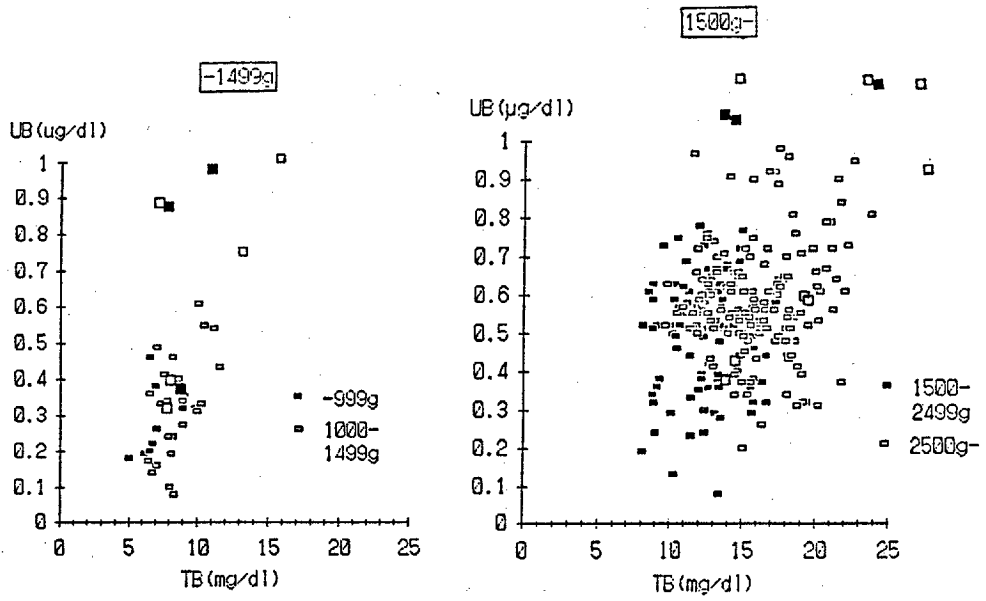
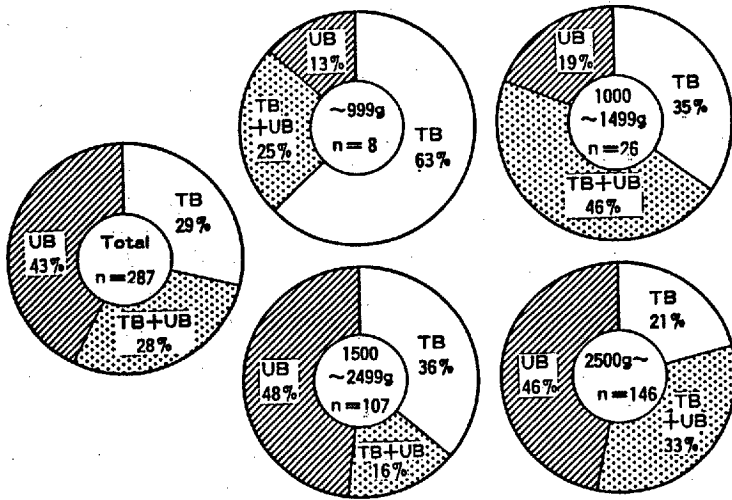


図1. 光線療法・交換輸血療法開始時における血清TBとUBの関係

出生体重別治療適応の決定 1 (光線療法のみ施行群)



出生体重別治療適応の決定 2 (交換輸血施行群)

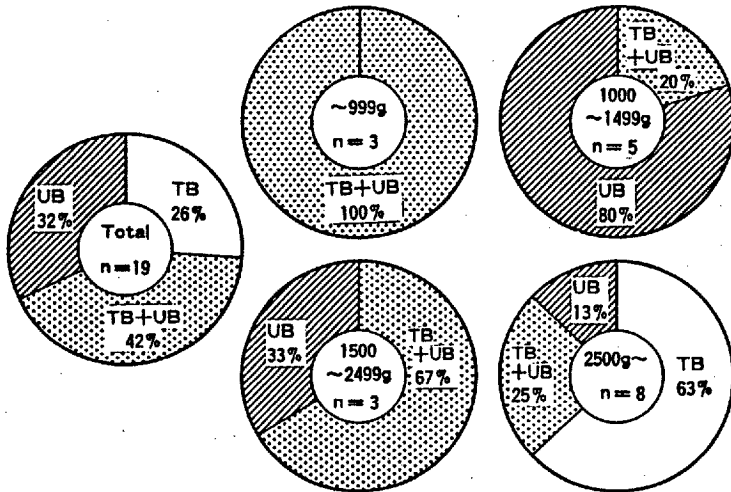


図 2.

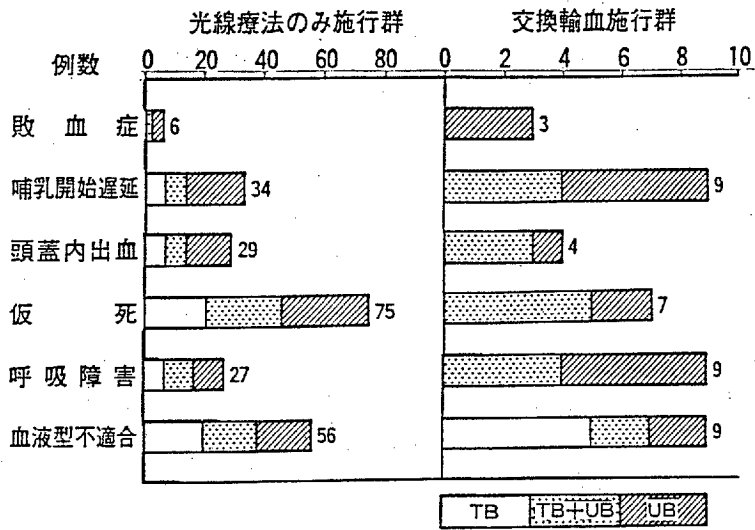
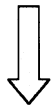


図3. リスクファクターと治療適応の決定



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



はじめに

核黄疸の発症には,血中にて蛋白に結合していない Unbound bilirubin(UB)が血液脳関門を通過し易いことから,その測定値のもつ臨床的有用性についてこれまで報告してきた。

研究者らは,血清総ビリルビン値(TB)及び血清 UB 値による新生児黄疸に対する治療基準を設け,光線療法・交換輸血を実施してきた。その基準は児の日齢・出生体重別に,TB 値については Maisels ら,村田らの基準を一部改変し,UB 値については臍帯血を用いた Bilirubin titration curve における First binding site から Second binding site への変曲点より,出生体重 1500g 未満の極小未熟児では $0.7 \mu\text{g}/\text{dL}$ を,1500g 以上の児では $1.0 \mu\text{g}/\text{dL}$ を UB 値の Critical level として交換輸血の適応としてきた。

本研究では,本基準の妥当性について過去2年8ヶ月間の臨床成績をもとに検討を加えた。