

核黄疸の予防に関する研究 総括報告

(分担研究：核黄疸の予防に関する研究)

大西 鐘壽*

研究目的

核黄疸の予防のために臨床的、基礎的な検討がなされた。臨床面に関しては光療法の検討、稀な血液型不適合による溶血性黄疸に対する検討、peroxidase 法による unbound bilirubin と核黄疸の関係を検討した。基礎的な検討においては、ヒト血清アルブミンとビリルビンの結合様式を CD を用いた検討、ヒト血清アルブミンとビリルビンの結合様式の差異の光化学反応に及ぼす影響、無アルブミンラットを用いたりポ蛋白を介したビリルビンの脳内移行、ガンラットにおける小脳内 glutathion S-transferase 上昇の意義について行った。本研究は核黄疸の発症機構の解明とその予防のための研究、実態調査で判明した日本でもなお多く存在する核黄疸症例の減少を目的とするものである。

研究成果

1. 核黄疸の予防のための臨床的研究

光療法に関する研究においては、2つのテーマがあり核黄疸危険増悪因子の光療法の効率に及ぼす影響と green light 照射例の予後調査である。核黄疸危険増悪因子の光療法の効率に及ぼす影響について溶血性疾患や呼吸障害、敗血症、新生児仮死等の合併例と無い新生児に分け検討し、合併症例においてその効率は相対的に悪くその原因として光療法中に摂取した水分量、カロリー量、経口的哺乳量が対照群に比して有意に少ない事によると考えられた。green light 照射例の予後につ

いて blue-white light 照射例を対照に検討し、3群(1500g 未満, 1500~2500 未満, 2500 以上)に分け、核黄疸、bronze baby syndrome、死亡、脳性麻痺、発達遅滞、治療を要した未熟児網膜症の数及び体重、頭囲、ヘマトクリットにつき検討した。いずれの群においても green light 照射例と対照例との間にそれぞれの項目での有意差はなかった。

稀な血液型不適合による核黄疸発症について兵庫県下産科医療機関 423 施設、小児科医療機関 54 施設を対象に ABO 不適合以外の血液型不適合溶血性疾患のアンケート調査を行い、昭和 57 年から昭和 61 年の 5 年間に 27 例の症例があった。その内訳は、D 10 例、E 7 例、E+c 4 例、-D-, c, Di^a, M, Jr^a が各々 1 例であった。妊娠中に不規則抗体の検査を受けた症例は出生早期に治療が開始されていたが、受けていない例では治療の遅れる傾向がみられた。しかし、27 例には脳性麻痺、死亡例はなかった。

peroxidase 法による unbound bilirubin の臨床的意義について検討がなされた。総ビリルビンが 25 mg/dl 以上の 7 日以内の成熟新生児において unbound bilirubin を測定し、交換輸血の基準値につき検討した。総ビリルビン値に比しばらつきが多かったが 1.5 μg/dl が unbound bilirubin の核黄疸の参考値と考えられた。また、極小未熟児を含む新生児において unbound bilirubin が測定

* 香川医科大学小児科

された症例の内、死亡例を中心に unbound bilirubin の意義について検討した。high risk 児においては総ビリルビンに比して unbound bilirubin が高値を示していた。

2. 核黄疸予防のための基礎的研究

ヒト血清アルブミンとビリルビンの結合様式について CD での検討の結果、ビリルビンはその立体構造上 10 番目の炭素を中心とした右まわりのコンフォーマーと左回りのコンフォーマーがあるが、ヒト血清アルブミンと結合すると右回りのコンフォーマーをとりしかもビリルビンの分子内水素結合は切れアルブミン分子とのみ水素結合していると考えられる。また、ヒト血清アルブミンはその分子構造上 34 番に 1 個の SH 基を持つメルカプトアルブミンとその SH 基がシスチン、グルタチオンと S-S 結合したノンメルカプトアルブミンの混合物よりなるが、それらを個々にビリルビンとの結合様式を検討すると生理的 pH 両者同様であった。また、ビリルビンとヒト血清アルブミンの結合様式が光化学反応においてどの様に影響するかを検討するためビリルビンとアルブミンのモル比を変化させることと SDS を添加することによりその結合様式を変化させ、光照射により生成されるビリルビンの立体異性体である (ZE)-bilirubin と構造異性体である cyclobilirubin について検討した。その結果、立体異性体は主にヒト血清アルブ

ミンの first class の binding site で生成され、構造異性体は second class の binding site で生成されることを解明した。

無アルブミンラットを用いてリポ蛋白結合ビリルビンの脳内移行の検討を行った。リポ蛋白に重水素をラベルし、それにビリルビン結合させたりリポ蛋白を注入した群とリポ蛋白のを注入した群に分け、コレステロールエステルの脳内移行を検討した結果その移行は小脳においてビリルビン結合群が有意の上昇が見られたが、大脳に関しては差がなかった。ローダミン B ラベルリポ蛋白の生後 1 週令と 7 週令の脳への移行を検討すると小脳では、7 週令に比し 1 週令の取り込みが大であったが、大脳では差がなかった。

Gunn ラットの発育障害小脳で glutation S-transferase (GST) 活性が正常の 2 倍に増加している原因を解明するため、光療法により小脳発育障害を軽くした黄疸ラットを作製し検討した結果、GST 活性の上昇はビリルビンによる酵素誘導ではなくて小脳低形成の二次的であることがわかった。その細胞内局在を抗 GST 抗体を用いて検討すると astroglial cell と ependymal cell に局在した。即ち、小脳での GST の上昇は、発育障害の小脳で反応性に astroglial cell が増加したためであろう。



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

核黄疸の予防のために臨床的,基礎的な検討がなされた。臨床面に関しては光療法の検討,稀な血液型不適合による溶血性黄疸に対する検討,peroxidase法による unbound bilirubin と核黄疸の関係を検討した。基礎的な検討においては,ヒト血清アルブミンとビリルビンの結合様式を CD を用いた検討,ヒト血清アルブミンとビルビンの結合様式の差異の光化学反応に及ぼす影響,無アルブミンラットを用いたりポ蛋白を介したビリビンの脳内移行,ガンラットにおける小脳内 glutation S-transferase 上昇の意義について行った。本研究は核黄疸の発症機構の解明とその予防のための研究,実態調査で判明した日本でなお多く存在する核黄疸症例の減少を目的とするものである。