

核黄疸発症機序に関する研究 — 核黄疸発症例と血清アンバウンド・ビリルビンレベル —

(分担研究： 核黄疸の予防に関する研究)

中 村 肇*

要 約

ハイリスク新生児では血清総ビリルビン値に比し、血清アンバウンドビリルビン値が高値を示していた。核黄疸を発症した極小未熟児2症例も血清総ビリルビン値の上昇はなかったが、血清アンバウンドビリルビン値は高値を示していた。ハイリスク新生児での核黄疸発症の予知には血清総ビリルビン値だけでなく血清アンバウンドビリルビン値をも測定し、またその急激な変化に対応するため頻回の測定が重要と考えられる。

見出し語： 核黄疸, アンバウンドビリルビン

研究目的

研究者らは1983年以来、新生児とくに極小未熟児の黄疸管理に血清 Unbound bilirubin (UB) 値を測定し、血清総ビリルビン値 (TB) と UB 値による交換輸血基準を設け日常診療に用いてきた。今回、死亡例を中心に血清 UB 値のもつ臨床的意義について検討した。

研究方法

研究対象は神戸大学母子センター、兵庫県立こども病院、愛仁会高槻病院に1983年1月より、1987年10月までに入院したハイリスク新生児のうち、剖検所見のある98症例について分析した(表1)。

血清 TB, UB 値の測定は UB アナライザーを用い、この間における黄疸治療は神戸大学小児科黄疸管理基準による同一プロトコールにより実施した。

研究結果

1. 核黄疸発症例について

本研究期間中に剖検された98例中3例に病理学的に核黄疸の発症をみた。

<症例1> 在胎24週3日、493gにて出生。出生時仮死があり直ちに人工換気療法を開始した。生後20時間で血清 TB 値 8.0 mg/dL 、血清 UB 値 $1.2 \text{ } \mu\text{g/dL}$ と TB に比し、UB 値の異常高値のため生後26時間に交換輸血療法を施行した。術直後には TB 値は大きく変化しなかったが、UB 値は $0.35 \text{ } \mu\text{g/dL}$ まで低下した。その後も TB の上昇は顕著ではないが、UB 値は再上昇し、生後49時間に第2回目の交換輸血療法を施行したが術直後に死亡した。剖検により大量の脳室内出血とともに明らかな核黄疸所見を認めた。

<症例2> (図1) 在胎36週、1230gで出症。生後1週間無呼吸発作を認め、血清 TB 値は生後

* 神戸大学医学部小児科

2週間にわたり8~10mg/dL, UB値は0.3~0.6μg/dLを示し光線療法により経過観察していたところ, 生後14日目には無呼吸発作とともにけいれん発作が出現, 敗血症と診断, ABPC, GM, CTXによる治療を開始した。生後16日目TB値は10mg/dLであったが, UB値は2.1μg/dLと異常高値を示したため直ちに交換輸血を施行したが, 間もなく死亡。剖検にて敗血症・髄膜炎・脳室内出血とともに核黄疸を認めた。

<症例3> 在胎40週, 2326gにて出生, 多発奇形を認め, 13-Trisomyと診断。生後4日目よりTB値15mg/dL, UB値0.5μg/dLとなり, その後連続的に光線療法を施行していたところ, 生後11日目頃よりBronze baby syndromeを呈したため光線療法を中止した。その後, TB値は上昇し, 25mg/dL以上, UB値も1.0μg/dL以上の高値となったが, 両親の同意が得られず, 交換輸血療法は施行しなかった。生後14日目に死亡, 広範な脳の黄染とともに基底核を中心とした核黄疸所見を認めた。

2. 剖検例と生存例の最高血清TB, UB値の比較

1985年1月から1986年12月までの2年間に神戸大学母子ヒンターNICUに収容され, 軽快退院した547例を対象として, 生後1週以内の最高血清TB, UB値を剖検例のそれらと比較した(表2)。

最高TB値の平均値の比較では, 生存例は剖検例に比し高値を示していたが, 一方, 最高UB値の平均値は剖検例の方が生存例に比し高値を示していた。TBレベルに対するUB値の相対的な割合を比較するため, UB/TBを求めたところ, 1000g以上の各群では, 死亡例におけるその比が生存例に比し有意に高値であった。

3. 剖検例中高UBレベルを示した症例の頻度

出生体重1000g未満の剖検例で血清UB値が0.7μg/dL以上の高値を示したのは41例中16例(39%), 1000g以上1500g未満群では25例中9例(36%)と高頻度であった。1500g以上群では, 血清UB値が1.0μg/dL以上を示したのは32例中

9例(28%)とやはり高頻度の高UBレベルを示しており, これらの症例ではいずれも1回ないし2回の交換輸血療法を受けていた。

考 察

研究者らは極小未熟児の血清UB値の臨床的評価において, 血清UBレベルを上昇させる因子として, 低アルブミン血症に加え, 仮死, 呼吸障害, 敗血症等の核黄疸発症ハイリスク因子の関与を報告してきた¹⁾。今回の研究対象とした死亡剖検例では, いずれの体重群でもUB/TB比は高く, これは死亡例では生存例に比し, 各種ハイリスク因子を重複していたためと考えられる。研究者らが用いている血清UBレベルによる交換輸血適応基準²⁾に達した症例の頻度も死亡例では非常に高く, これらの症例の中には血清TBレベルにすると交換輸血の適応とならなかった症例がかなり含まれている。本研究期間中にみられた極小未熟児の核黄疸発症例2例をみても, 血清TB値の上昇は顕著でないが, 血清UB値は1μg/dL以上の高値を示していた症例で, そのため交換輸血療法が施行された。一方, 核黄疸を発症しなかった症例の中にも高UBレベルを呈した症例がかなり含まれるが, これらの症例はいずれも速かに交換輸血療法が施行されており, そのため核黄疸を発症するに至らなかった可能性も考えられる。

文 献

- 1) 中村肇他: 極小未熟児における血清 Unbound bilirubin測定 of 臨床的評価日本小児科学会雑誌 89(4) 655~662, 1985.
- 2) 中村肇: 埴嘉之, 三河春樹, 重田政信編「今日の小児治療指針」第7巻, 新生児の黄疸 p.185~186, 1987. 医学書院

表1.

剖 検 例

出生体重	<1000g	<1500g	<2500g	≥2500g
症 例 数	41 (1)	25 (1)	22 (1)	10
平均死亡日齢	13.7	20.8	45.5	15.3
平均在胎週数	25.6	29.2	34.9	39.0
頭蓋内出血	29(1)	7	4	1
敗 血 症	3	6	4	3
頭蓋内出血 + 敗血症	7	7 (1)	3	0
奇 形	4	2	9 (1)	3
そ の 他	1	1	4	3

() 内は核黄疸症例

G.A. 36w. 1230g. M.

Pathological Findings.; Kernicterus, I.V.H, Sepsis, Meningitis

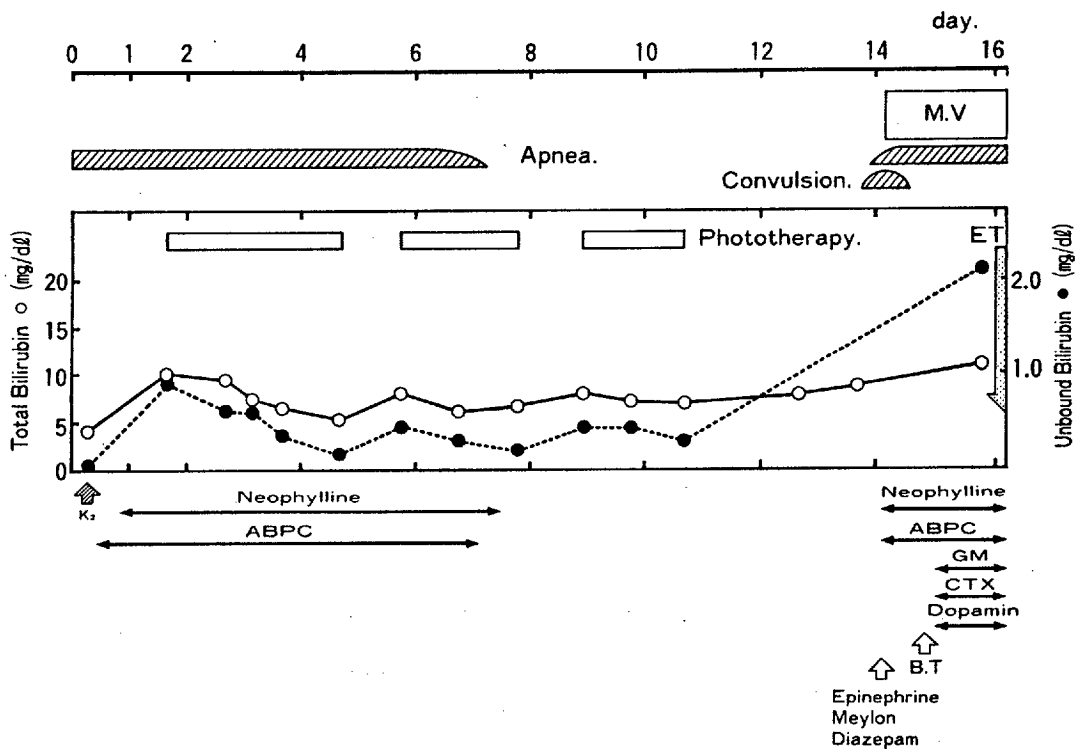


図1.

表2.

体重群別における，最高 Unbound Bilirubin 値
Total Bilirubin 値，Unbound Bilirubin/Total Bilirubin 比

	<1000g		≥1000g, <1500g		≥1500g, <2500g		≥2500g	
	剖検例 n=41	生存例 n=13	剖検例 n=25	生存例 n=30	剖検例 n=22	生存例 n=170	剖検例 n=10	生存例 n=334
最高 Unbound Bilirubin $\mu\text{g}/\text{d}\ell$	0.58 ±0.40	0.42 ±0.26	0.65 ±0.44	0.51 ±0.20	0.91 ±0.79	0.48 ±0.20	0.54 ±0.62	0.45 ±0.23
Total Bilirubin $\text{mg}/\text{d}\ell$	7.49 ±3.04	8.47 ±3.75	8.64 ±2.61	10.47 ±2.10	11.55 ±6.18	12.96 ±2.89	9.27 ±5.17	14.50 ±4.15
Unbound Bilirubin / Total Bilirubin $\times 10^{-4}$	0.65 ±0.42	0.49 ±0.24	0.69 ±0.44	0.49 ±0.21	0.74 ±0.52	0.37 ±0.14	0.47 ±0.37	0.30 ±0.12

* P<0.05

** P<0.01



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



要約

ハイリスク新生児では血清総ビリルビン値に比し、血清アンバウンドビリルビン値が高値を示していた。核黄疸を発症した極小未熟児2症例も血清総ビリルビン値の上昇はなかったが、血清アンバウンドビリルビン値は高値を示していた。ハイリスク新生児での核黄疸発症の予知には血清総ビリルビン値だけでなく血清アンバウンドビリルビン値をも測定し、またその急激な変化に対応するため頻回の測定が重要と考えられる。