

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

核黄疸予防のために基礎的、臨床的研究を行った。その発症原因・機構の脳側の問題として Gunn ラットの小脳における核黄疸の臨界期や小脳に存在するビリルビン結合タンパクないしガングリオシドの検討を行った。血液側の問題としては妊婦の不規則抗体の核黄疸予防の面からの検討や血清アルブミンの物性をCDやNMR を用いた検討、オキシダーゼ法における血清 unbound bilirubin 値に及ぼすアスコルビン酸の影響とアスコルビン酸オキシダーゼ添加によるその影響の除去の検討、低出生体重児の高ビリルビン血症の5年後の予後とUB値との関係。光療法における体位変換の効果やgreen-lightの臨床的効果及びbluewhite lightとの臨床的比較検討、アルブミンとの相互作用について光増感物質共存下におけるビリルビンの光化学反応とそれに影響を及ぼすtheophylline及びurateの作用に関する研究を行った。

なお過去3年間における研究成果をもとにして核黄疸の予防に関する治療指針作成の問題点を提示した。

1. 核黄疸の発症原因・機構

核黄疸の発症機構にはビリルビンとアルブミンとの相互作用と所謂 unbound bilirubin を中心とする血液側の問題の他に脳血液関門の透過性、ビ

リルビンとガングリオシドや蛋白との相互作用等の脳側の因子も大きいことが示唆されている。

a. 脳側の問題

i (柏俣ら) Gunn ラットの小脳における核黄疸の臨界期を明らかにするために、アルブミンからビリルビンを遊離させ、核黄疸を惹起する作用があるブコローム (40mg/kg体重) を生後7, 11, 15, 21日のj/j ラット仔に皮下投与し、0, 1, 24時間後の血清および小脳内ビリルビン濃度を測定した。血清ビリルビン値は投与後一時間で急速に低下し少なくとも24時間はその状態が維持された。一方小脳ビリルビン濃度は血管内から移行したビリルビンにより投与後1時間で増加していたが、24時間後のその挙動は日齢により非常に異なり7, 21日齢では減少、11日齢では横這であるのに対し15日齢では有意に増加していた。これに対応して15日齢の24時間の小脳では内顆粒細胞層に限局性黄染が認められた。以上のことより、小脳における核黄疸の臨界期は生後15日前後にあることが示された。この限局性黄染に関与する1つの因子としてビリルビン結合タンパクを検索し、大脳や肝臓には認められない小脳に特徴的に存在する30kDaと31kDaのビリルビン結合タンパクが証明された。

ii (長瀬ら) 核黄疸のモデル動物である Gunn ラットとSDラットの小脳ガングリオシドの組成

* 香川医科大学小児科

について2週齢と8週齢で比較検討した。2週齢では両系統のラットでGM₃量は約8%であり、GunnラットのGM₁量は対照のSDラットの半分以下であった。8週齢ではSDラットではGM₃量は、総ガングリオシドの1%以下と僅少であったが、Gunnラットでは14.4%であった。

b. 血液側の問題

i (竹峰ら) 妊婦3,537人を対象とし、妊娠30週に母の血液型(ABO, Rh(D))と間接クームスの検査を施行し、間接クームス陽性の場合には不規則抗体の検査と出生時臍帯血の直接クームス試験を実施した。その結果母間接クームス陽性は81例(2.29%)にのぼり、そのうち臍帯血の直接クームス陽性者は15例であった。この15例中10例が出生後交換輸血か光線療法の治療を受けた。妊婦の、type and screen検査は核黄疸予防の面から考えて是非遂行すべき検査であるとしている。

ii (曾我美ら) ヒト血清アルブミン(HSA)は、N末端より34番目に1個のSH基をもつメルカプトアルブミン(HMA)及びシステイン、グルタチオン等とS-S結合したノンメルカプトアルブミン(HNA)等の混合物である。(1)中性pHにおいて、HSAはN→B転移を示すが、二次構造変化(α ヘリックス、 β 構造等)が殆ど無いこと(2)ビリルビンに対する親和性はHMAよりもHNAの方が大で発達的にはHNAの占める割合が年齢と共に増加すること(3)NMRを用いてHSAの動的構造変化を検討しN→B転移により分子の「構造のゆらぎ」が増加することを見いだした。

iii (中村) ベルオキシダーゼ法による血清 unbound bilirubin 値の測定は過酸化水素とベルオキシダーゼによる反応系を応用していることから、検体中にアスコルビン酸が混在していれば、その反応を阻害的に作用することが知られている。ビリルビン・アルブミン溶液にアスコルビン酸を添加すると、添加したアスコルビン酸量に応じて、unbound bilirubin濃度は低く測定された。アスコルビン酸オキシダーゼを添加したところ1単位

ではアスコルビン酸が10 μ g/ml以下ではその影響を10%以内に、2単位ではアスコルビン酸が30 μ g/ml以下ではその影響を10%以内にできた。vitamin Cの点滴静注を受けていない症例ではその誤差を無視できるが、点滴静注を受けている症例ではアスコルビン酸オキシダーゼを添加して測定する必要がある。

iv (橋本) 昭和58年~59年6月に出生した低出生体重児の高ビリルビン血症の199例に於て5年後の予後を調査した。生存例177例中、正常発達例は170例、後遺症例は7例であったが、核黄疸確診例は見られず、死亡剖検10例においても核黄疸は見られなかった。unbound bilirubin 値は、後遺症群や死亡群において高値を示したが、低出生体重や合併疾患そのものによる予後への影響と高UB値によるそれとを区別することは困難であり、UB値のみを核黄疸の指標にすることは困難であると結論された。

2. 核黄疸の発症予防法としての光療法

新生児高ビリルビン血症に対してblue-white lightが用いられているが、その臨床的検討の他、通常用いられているblue-white lightの400~500nmの波長の光にDNA鎖の切断作用のあることがSpeckらにより指摘された。生物学的により安全性の高い光源をgreen lightに求め、作用機序等の面から大西らによりその有効性が明らかにされた。

a. 臨床的検討

i (山内ら) 光線療法中における体位変換の血清総ビリルビン濃度に及ぼす効果について検討する目的で成熟児の高ビリルビン血症児44名を体位変換群(22名)と非体位変換群(22名)の二群に分けて血清ビリルビン濃度と皮膚ビリルビン濃度を経時間的に観察した。その結果光線療法中の血清ビリルビン濃度は二群間で有意差を認めず、体位変換の有効性を証明することが出来なかったと云う。

ii (西村) 1986年以降3年間光療法を要した新

生児全例に green light を用い、それ以前の3年間に blue-white light を用いて治療した例を対照群として出生体重群別 (BW < 1,500 gr, 1,500 gr < BW < 2,500 gr, BW > 2,500 gr) に、その有効性、安全性について臨床面より検討を加えた。血清総ビリルビン値の24時間後の濃度低下および低下率は同等またはそれ以上の効果を示した。48時間以上照射し、少なくとも1年以上経過を追跡し得た green light の141例と blue-white light の153例を比較し、核黄疸、bronze baby、死亡、CPのMR、ROP発症に有意差を認めなかった。また1年間の体重、頭囲の成長に差を認めなかった。

b. 基礎的検討

(大西ら)は光増感物質共存下におけるビリルビンの光化学反応とそれに影響を及ぼす光源の *in vitro* の研究で、blue-white light は、FMN の様な500nm以下に作用波長を有する光増感物質が共存しない場合にはビリルビンの光酸化を惹起せしめる活性酸素の産生を見ないが、リポフラビンを添加すると活性酸素の産生が著しく高まる故、潜在的な危険性を秘めている光療法の光源と結論される。一方 green light はその様な作用が弱い故より安全な光源と考えられる。FMNの光増感作用により生じた¹O₂等の活性酸素の処理機構はビリルビン自体が biliverdin やその他の酸化物質に変化することにより行われる。更に薬物に対する検討で theophylline が添加されると特に biliverdin の生成反応を主体とするビリルビンの酸化反応が促進される。光増感物質の共存下では theophylline は非常に危険な薬物と考えられる。しかし、類似の化学構造を有するurate は自らが酸化されてその活性酸素の処理に役立っていると結論される。

新生児高ビリルビン血症に対する治療法の基準値作成の問題点

1) 新生児高ビリルビン血症に対する治療は、核黄疸の予防を究極の目的としている。よって、そ

の基準はヒトにおける核黄疸発症例の血清ビリルビン値の推移を分析して設定されなければならない。現在までに国内はもとより外国においても多くの基準が報告されているが、その基礎となる資料は、不明確でその基準の正当性を裏づけるには極めて乏しい。昭和60年度の新生児黄疸の実態調査を分析した結果、核黄疸発症例出生体重別の血清総ビリルビン濃度 (max. T. B.) のピーク値との関係は表の如くである。

以上の結果より、成熟児の日令5以後では12例中11例が20mg/dl以上と一応の傾向は見られるが、それ以外のグループにおける基準値の決定は不可能である。

治療法として光療法と交換輸血があるが、その適応の差異は明確でない。しかし、現在輸血の安全性に対する問題が多く出現し、新生児黄疸の早期管理により交換輸血の頻度を減少せしめることは可能である。

2) 60年度の新生児黄疸の実態調査の結果と問題点を列記すると

a) 成熟児の核黄疸

- i) 全例院外出生児であった。
- ii) 来院時に血清総ビリルビン濃度は殆どの例が最高値を呈した。
- iii) Rh (D) 以外の血液型不適合の不完全抗体による症例が大部分を占めた。

問題点：新生児医療を活発に行い新生児黄疸を嚴重管理している施設においては、成熟児の核黄疸の発症を見ないことにより、これらの施設での光療法及び交換輸血の治療基準、例えば村田、中村、大西、Maisels等の基準は核黄疸の予防の観点からは適正であるが、一方 over treatment 可否かの重要な問題が今後に残されている。出生前の管理として血液型不適合は母体の不規則抗体のスクリーニング (間接クームステスト) により発見出来る故、母体管理のシステムに組み込まれることが望ましい。

b) 低出生体重児の核黄疸

現時点では血清総ビリルビン濃度から、低出生体重児の核黄疸の発症を完全に予測することは不可能であり、現在一般に用いられている光療法や交換輸血の基準でも核黄疸の予防は困難である。尚、極小未熟児では核黄疸の定義ないし本態自体が不明確であるのが現状である。

3) 血清総ビリルビン濃度測定の問題点

正確な血清ビリルビン濃度の測定法及び精度管理は極めて重要であるが総ビリルビン濃度12.24 mg/dlのプール血清を基準としこれを0.5 mlずつ分けて全国100余りの主要施設へ遮光・凍結した状態で送付し同一検体について各施設で測定を依頼した所、7~17mg/dlの幅10mg/dlものバラツキがあることが判明した。よって、定期的にビリ

ルビン測定機器の精度管理をすべきである。

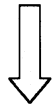
4) 光療法の問題点

現在、本邦では光療法の光源として青色光が使用されているが、その副作用として特に450 nm以下の光のDNA鎖の切断、催奇形性、発癌等の問題が指摘されている。それを回避する光源として緑色光の有効性が本研究により基礎的・臨床的に証明された。

また、光療法を薬物療法の観点から見れば、その光源の光エネルギー量は薬物の投与量に匹敵するパラメーターであり、特に使用時間と共に光エネルギーの減少により治療効果が悪くなる。それ故、光エネルギー量を測定しながら施行することが重要である。

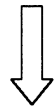
出生体重(g) \ max. T. B. (mg/dl)	~20	20~15	15~10	10~
2500~	23(11)	3	4(1)	2
1500~2499	3	6	11	6
~1499	1	2	15	16

(): 日令5以後



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

核黄疸予防のために基礎的,臨床的研究を行った。その発症原因・機構の脳側の問題として Gunn ラットの小脳における核黄疸の臨界期や小脳に存在するビリルビン結合タンパクないしガンダリオシドの検討を行った。血液側の問題としては妊婦の不規則抗体の核黄疸予防の面からの検討や血清アルブミンの物性を CD や NMR を用いた検討,オキシダーゼ法における血清 unbound bilirubin 値に及ぼすアスコルビン酸の影響とアスコルビン酸オキシダーゼ添加によるその影響の除去の検討,低出生体重児の高ビリルビン血症の 5 年後の予後と UB 値との関係。光療法における体位変換の効果や green-light の臨床的效果及び bluewhite light との臨床的比較検討,アルブミンとの相互作用について光増感物質共存下におけるビリルビンの光化学反応とそれに影響を及ぼす theophylline 及びurateの作用に関する研究を行った。