S-5. 光による新生児黄疸の治療

伊藤 進 大西 鐘壽
(香川医科大学小児科)

新生児高ビリルビン血症に対する光療法は、1958年にCremerらにより発見されたが、その時代には殆ど関心が持たれなかった。10年後にLuceyらが未熟児の高ビリルビン血症に対して最初に対照試験を行いその有効性を証明し、その治療法は全世界に広まった。本邦へは、1968年に大西が最初に導入した。しかし、その治療の有効性は十分に証明されていたが、その治療法におけるビリルビンの排泄機序は不明のままであった。そのため、ビリルビンの作用波長がその吸収スペクトル内にあるとの光化学反応の原理より、青色光がその光源として主に用いられていた。その後、1976年BonnettらがX線回析によりビリルビンの立体構造を解明し、光療法によるビリルビン代謝の研究は著しい進歩を遂げた。この研究に、大西は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を世界に先駆けて使用して、その後のこの分野の研究を加速させたのも忘れてならない。1985年までに、我々とMcDonaghらにより光療法によるビリルビン代謝の主要経路が解明され、理論的な光源の決定や治療が出来るようになった。その間、1983年にVecchiらがビリルビンの吸収スペクトルで非常に弱い部分である緑色部を用いた光源すなわちグリーンライトに臨床効果のあることを証明した。我々は、その裏付けを単色光とHPLCの光異性体の分析により証明し、本邦で使用しているグリーンライトを松下電器産業の協力を得て作成した。これらの歴史的背景をもとに 1. 光療法におけるビリルビン代謝 2. 照射波長と主要な光異性体の生成 3. 光源の臨床効果の判定法 について記載する。

1. 光療法におけるビリルビン代謝

光照射によるビリルビンの主要な光化学反応は図1に示した。ヒト新生児高ビリルビン血症への光療法に限定した *in vivo* のビリルビンの光化学反応は、ヒト血清アルブミンと結合した状態でのビリルビンの光化学反応であり、(ZZ)-bilirubin と光平衡の関係をもつ (ZE)-bilirubin を生成する立体異性化反応と (EZ)-bilirubin を介して生成される (EZ)-cyclobilirubin への構造異性化反応である。ヒト新生児高ビリルビン血症の光療法での主要経路は、(EZ)-cyclobilirubin の生成排泄である。それは、光療法中の新生児の胆汁と尿中の分析で最も多い光異性体は (EZ)-cyclobilirubin であり、しかもこの物質は (ZE)-bilirubin が排泄後直ぐに(ZZ)-bilirubin に復帰し腸で吸収される腸肝循環をうけるのと異なり重合し便として排泄されるからである。

図1. ビリルビンの光化学反応

Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia
Susumu Itoh & Shoji Onishi

2. 照射波長と主要な光異性体の生成

ヒト血清アルブミン・ビリルビン複合体溶液に、400nm から20nm ずつ波長を増加させた560nm までのバンド幅 20nm でキセノンランプの単色光を照射し、HPLCでビリルビンの光異性体を測定した。一方、その照射部位での光エネルギー量を Minolta illuminance meter T-1M で測定し、そのフィルター特性より相対的光エネルギー量を求めて単位光エネルギーに補正した。その結果を図 2 に示す。

(ZE)-bilirubin の生成は 400-420nm の短波長側が最も多く、(EZ)-cyclobilirubin の生成は 500-520nm であり、520nm より長波長は (EZ)-cyclobilirubin の生成をしなかった。これにより、ヒト新生児高ビリルビン血症に対するグリーンライトによる光療法の臨床効果が裏付けられた。

図 2. 照射波長とビリルビンの光異性体の生成

3. 光源の臨床効果の判定法

上記により理解されるように、ヒト新生児高ビリルビン血症に対する光療法の主要な光異性体は、(EZ)-cyclobilirubin である。そのため、光療法での光源臨床効果を判定するには、*in vitro* で臨床と同じ条件でヒト血清アルブミン・ビリルビン複合体溶液にその光源を照射し、(EZ)-cyclobilirubin の生成を従来の光源で照射した場合と比較すればよい。理論的なものとして、図 3 に示したように臨床条件下の相対的光エネルギー量を測定すれば可能である。しかし、現在開発されている多くの光療法の光源の中には、児の照射部位での光エネルギーが不均一のもの (Wallaby fiberoptic light, Spot phototherapy light など) もあるため適応できないので今後の検討が必要である。

実際には、MCPD-100 改良型で測定した相対的光エネルギー分布の内、400~520nmを 20nm毎に分割に、それぞれの面積を求めた。この時、各々の部分をさらに細分化しX軸を高さとする台形の集合体として計算した。これにより求めた各々の部分の面積と以下に示す K_{λ} の積の総和を「理論的相対的光エネルギー量」とした。

但し、 K_{λ} は、各波長の光エネルギーを 400~420nm 1.0
同一にして80分間照射した時の 420~440nm 1.3
(EZ)-cyclobilirubinを、440~460nm 1.8
の生成量を1として求めたものであり、 460~480nm 2.1
480~500nm 2.6
500~520nm 3.0 である

つまり、
「理論的相対的光エネルギー量」=1.0 A+1.3 B+1.8 C+2.1 D+2.6 E+3.0 F
(A, B, C, D, E, F は図の面積) となる。

各波長での光エネルギーを ϵ_{λ} とし、400~520nmの波長域の「理論的相対的光エネルギー量」を

「理論的相対的光エネルギー量」= $\int_{400}^{520} K_{\lambda} \cdot \epsilon_{\lambda} d\lambda$ と定義する。

図 3. 光源による (EZ)-cyclobilirubin 生成の理論的算出法