



Hypoalbuminemia following abdominal surgery leads to high serum unbound bilirubin concentrations in newborns soon after birth

Miwa, Akihiro

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-09-25

(Date of Publication)

2011-03-16

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5077

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005077>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 三輪 明弘
博士の専攻分野の名称 博士 (医学)
学 位 記 番 号 博い第 5077 号
学位授与の 要 件 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付 2010 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

Hypoalbuminemia following abdominal surgery leads to high serum unbound bilirubin concentrations in newborns soon after birth(生後早期の新生児では、腹部外科手術後に低アルブミン血症による高アンバウンドビリルビン血症を引き起こす)

審 査 委 員

主 査 教 授 西尾 久英
教 授 大北 裕
教 授 山田 秀人

学位論文の内容要旨

Hypoalbuminemia following abdominal surgery leads to high serum unbound bilirubin concentrations in newborns soon after birth

生後早期の新生児では、腹部外科手術後に低アルブミン血症による高アンバウンドビリルビン血症を引き起こす

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻
小児科学
(指導教官:松尾雅文教授)

三輪 明弘

【はじめに】

新生児黄疸は、ビリルビン産生の増加と肝の未熟性による排泄遅延の結果生じる。正期産児では通常 1 週間以内に黄疸は軽快する。しかし、一部の病的新生児では病的黄疸を来す。病的黄疸では、核黄疸やビリルビン脳症を発症する危険が増加する。

アルブミンと結合していないアンバウンドビリルビンは、容易に脳血液関門を通過するため、血清総ビリルビン濃度(TB)よりも鋭敏な核黄疸やビリルビン脳症発症の指標となりうる。近年明らかになり、血清アンバウンドビリルビン濃度(UB)測定を用いた新生児黄疸管理が注目されている。

UB、TB そして血清アルブミン濃度(Alb)は結合定数(K)を用いて表すと、以下の関係式で示される。

$$[UB] = [TB] / K * ([Alb] - [TB])$$

新生児において Alb と K は容易に変動する。特に、ビリルビンと結合する Alb は、UB の最も重要な規定因子であるため、TB と K が一定である場合、血清中の Alb が減少すると、高 UB 血症を引き起こすと考えられる。以上より、生後 1 週間以内に生じた低 Alb 血症は高 UB 血症の大きな危険因子と考えられる。

成人では腹部術後に血清中の Alb が有意に低下することが示されており、同様に新生児の腹部術後にも生じると考えられる。しかし、生後早期の新生児の腹部外科手術前後の Alb の推移を示した報告は今までない。さらに、腹部手術後に生じる低 Alb 血症とビリルビンの関係について言及した研究もない。

本研究の目的は、TB が等しい腹部手術を受けていない新生児と比較することにより、生後早期の新生児に腹部外科手術を行った場合に生じる低 Alb 血症が高 UB 血症の原因であることを確かめることである。

【方法】

《研究デザインと対象》

2006 年 1 月から 2008 年 9 月までに神戸大学医学部附属病院にて診療を行った早産児及び正期産児を対象とし、在胎週数・出生体重・性別を合致させた後方視的研究を行った。

外科群は生後 3 日以内に腹部外科手術を行った在胎 34 週以降の新生児 15 名で、全例、腸管の先天異常のため治療を受けた。その内訳は、十二指腸閉鎖 4 名、小腸閉鎖 4 名、鎖肛 3 名、腸回転異常 2 名、ヒルシュスプリング病 1 名、食道閉鎖 1 名であった。外科群では手術前・中・後に、セファゾリン、セフメタゾール、フロセミド、フェノバルビタール、フェンタニルの薬剤は使用されていたが、脂肪製剤、アル

ブミン製剤、新鮮凍結血漿の使用はなかった。

コントロール群は同時期に当院にて管理した正常新生児もしくは軽症児 919 名から在胎週数・出生体重・性別が適合する腹部外科手術を受けていない 30 名をランダムに抽出した。

検討する項目は TB、UB、血清直接ビリルビン濃度 (DB)、Alb、UB/TB 比、K を 2 群間で比較し、検討を行った。さらに手術群での術前後の血清 Alb 濃度を比較し、検討を行った。

《UB、TB、DB、Alb の測定》

手術群のすべての症例で、UB、TB、DB、Alb を術前、術直後、その後は、生後 7 日まで 12～24 時間毎に測定した。コントロール群では、生後 0、1、4、5 日に同項目を測定した。

《UB/TB 比と K の計算》

UB/TB 比と K はそれぞれ以下の計算式を用いて算出した。

$UB/TB \text{ 比} = UB (\mu\text{g/dl}) / TB (\text{mg/dl})$

$K = [TB] / [UB] * ([Alb] - [TB])$

【結果】

《患者背景》

手術群とコントロール群の両群間で、出生週数、出生体重、性別、アプガースコア 1 分値、5 分値に有意差はなかった。

手術群の術前 TB とコントロール群の同日齢の TB に有意差はなかった (手術群 6.4 mg/dl 対 コントロール群 5.5 mg/dl)。両群間で UB が最高値を示した日齢に有意差は認めなかった (手術群 4 日 対 コントロール群 5 日)。手術群では全例で輸液療法が行われており、コントロール群では約半数のみが輸液療法を受けていた (手術群 15 例 (100%) 対 コントロール群 16 例 (53%), $p < 0.01$)。

栄養に関しては、経腸栄養開始日齢及び 100ml/kg 到達日齢共に有意に手術群が遅かった (栄養開始: 手術群 6 日 対 コントロール群 0 日, $p < 0.001$, 100ml/kg 到達: 手術群 10 日 対 コントロール群 4 日, $p < 0.001$)。

《UB の最高値》

手術群では有意に UB の最高値が高く (手術群 0.76 $\mu\text{g/dl}$ 対 コントロール群 0.50 $\mu\text{g/dl}$, $p < 0.02$)、UB が 1.0 $\mu\text{g/dl}$ を超えた症例数も手術群 4/15 名 (27%) に対してコントロール群 1/30 名 (3%) と手術群に多く認められた ($p < 0.05$)。

《UB 最高値時点での TB、UB/TB 比、Alb》

UB が最高値を示した日齢での両群の TB、UB/TB 比、Alb は、TB: 手術群 11.3

mg/dl 対 コントロール群 12.1 mg/dl、UB/TB 比: 手術群 0.064 対 コントロール群 0.038、Alb: 手術群 2.7 mg/dl 対 コントロール群 3.6 mg/dl であった。TB は両群間で有意差がなかった。手術群で UB/TB 比は有意に高く ($p < 0.001$)、Alb は有意に低かった ($p < 0.001$)。

《K 及び UB 最高時の DB》

両群間で K 及び DB に有意な差を認めなかった (K: 手術群 88.9 $l/\mu\text{mol}$ 対 コントロール群 84.6 $l/\mu\text{mol}$, DB: 手術群 0.2 mg/dl 対 コントロール群 0.1 mg/dl) DB は両群とも 2mg/dl 以上を示した症例は認めなかった。

《術前後の Alb》

手術群 13/15 名 (87%) で術後に Alb の低下を認めた。手術群における Alb の中央値は術前 3.4 g/dl から術後 2.7 g/dl ($p < 0.001$) と有意に低下を認めた。しかし、コントロール群では日齢 0 から日齢 5 までの間に Alb の有意な低下はなかった。(日齢 0: 3.7 g/dl 対 日齢 5: 3.6 g/dl)

【考察】

我々の研究の結果から、TB が等しい場合、腹部外科手術を施行後の低 Alb 血症により、UB がより高値となりうることを示唆された。それゆえ、UB を直接測定できない場合、TB/Alb 比が UB を予測するため重要であることから、Alb、特に術後の Alb 低値には特に注意を払う必要がある。

腸管閉鎖は腸肝循環を亢進させるため TB 高値となる原因と考えられている。また、飢餓により血清ビリルビン値が上昇することも報告されている。今回の我々の研究では、手術群における術前・後の TB は、コントロール群におけるそれぞれ同日齢の TB と有意差はなかった。しかし、この結果は、術後に腸管の蠕動運動が落ち栄養摂取困難が継続することから、手術群における体内での総ビリルビンは増加している一方、アルブミンと同様にビリルビンも術後の血管透過性亢進により血管外へ移動した結果である可能性が考えられた。この手術による体内総ビリルビンの増加も、UB 増加に影響を与えている可能性がある。

今回、手術群の TB は高値ではなかった。しかし、UB は TB と比較して高値となるため、生後早期に腹部外科手術を受けた児では治療域を下回る TB であっても核黄疸やビリルビン脳症について注意する必要があるかもしれない。そのため腹部外科手術は新生児における核黄疸やビリルビン脳症発症の危険因子としてリストに加えるべきと考えられる。

今回の我々の検討では手術群において急激な Alb の低下が認められた。過去の報告では飢餓により Alb が急速に低下することは認められていない。コントロー

ル群では30名中16名が輸液療法を施行されていたが、この16名と残りの14名を比較してもAlbに有意差を認めなかった。それゆえ、我々は、輸液療法がAlb低下の主要な原因とは考えなかった。今回の我々の研究は成人のみならず生後早期の新生児においても術後に低Alb血症を示すことを明らかにし、その原因は術後の血管透過性により血管内・外でAlb比率が変動する事が原因と考えられた。Kに関しては病的新生児ではしばしばKが低下するとの報告があるが、今回の我々の研究では手術群において有意なKの低下を認めなかった。

今回の我々の研究の限界点は1)ビリルビンと競合する物質や、アルブミン以外の結合物質について十分に検討できていない、2)単一のペルオキシダーゼ濃度を使用したUB自動分析装置での単回の測定では、UBを過小評価する可能性がある、3)症例数の限られた後方視的研究である事があげられる。

今回の研究でも使用された薬剤であるセファゾリン、セフメタゾール、フロセミド、フェノバルビタールはビリルビンと競合する物質である。ストレス時に生じるACTHとコルチゾールにより増加する遊離脂肪酸は有力な競合物質である。また、赤血球膜、リポプロテインなどのアルブミン以外の結合物質とビリルビンは結合している可能性もある。これらの競合物質、結合物質の影響に関するさらなる検討が必要と考えられた。近年、単一のペルオキシダーゼ濃度を用いたペルオキシダーゼ法は、異なるペルオキシダーゼ濃度を用い2回測定した方法と比較して、UBが上昇するに従い実際のUBが過小評価される可能性があることが報告されている。今回の研究に関しても異なるペルオキシダーゼ濃度を用いた測定法で再検討する必要がある。最後に、より大規模な症例を用いた前方視的研究が今回の研究の結論を確かめるために必要であると考えられた。

【結語】

今回我々は、生後早期に腹部手術を受け低アルブミン血症となった場合、TBと比較して、有意にUBが上昇することを示した。このことは、生後早期の腹部外科手術が、核黄疸やビリルビン脳症を発症する危険因子である事を示唆している。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2133 号	氏 名	三 輪 明 弘
論文題目 Title of Dissertation	Hypoalbuminemia following abdominal surgery leads to high serum unbound bilirubin concentrations in newborns soon after birth 生後早期の新生児では、腹部外科手術後に低アルブミン血症による高アンバウンドビリルビン血症を引き起こす		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner	西尾久英 下比呂 山田秀人	
審査終了日	平成 22 年 8 月 19 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

新生児は、ビリルビン産生の増加と肝期の未熟性による排泄遅延の結果生じる。正期産児では通常1週間以内に黄疸は軽快する。しかし、病的黄疸を来たす。病的黄疸では、核黄疸やビリルビン症を発症する危険が増加する。アンバウンドビリルビン血症は総ビリルビン濃度（TB）の指標となり、近 years 明らかになり、血清アンバウンドビリルビン濃度（UB）測定を用いた新生児の腹部外科手術の報告は増加している。腹部外科手術前後の Alb の推移を示した報告は、低 Alb 血症とビリルビン血症の関連について及ぶ研究もなされる。本研究の目的は、TB が等しい腹部手術を受けた新生児と比較するこ

【方法】
2006年1月から2008年9月までに神戸大学医学部附属病院にて診療を行った早産児及び正期産児を対象とし、在胎週数・出生体重・性別を手術群は生後3日以内に腹部外科手術を行った。胎34週以降の新生児15名で、全例、腸管の先天異常のため治療を受けた。その内訳は、十二指腸閉鎖4名、小腸閉鎖4名、鎖肛3名、腸回転異常2名、ヒルシュスプルング病1名、食道閉鎖1名であった。外科群では手術前後に、セファゾリン、セフメタゾール、フロセミド、フェノバルビタール、フェニタール、タニールの薬剤は使用されたが脂、肪製剤、アルブミン製剤、新鮮凍結血漿の使用はなかった。コントロール群は同時期に当院にて管理し

た正常新生児もしくは軽症児919名から在胎週数・出生体重・性別が適合する腹部外科手術を受けていない30名をランダムに抽出した。検討する項目はTB、UB、血清直接ビリルビン濃度(DB)、Alb、UB/TB比、Kを2群間で比較し、検討を行った。さらに手術群での術前後の血清Alb濃度を比較し、検討を行った。手術群のすべての症例で、UB、TB、DB、Albを術前、術直後、その後は、生後7日まで12～24時間毎に測定した。コントロール群では、生後0、1、4、5日に同項目を測定した。

【結果】

《患者背景》

手術群とコントロール群の両群間で、出生週数、出生体重、性別、アプガースコア1分値、5分値に有意差はなかった。手術群の術前TBとコントロール群の同日齢のTBに有意差はなかった(手術群6.4 mg/dl 対 コントロール群5.5 mg/dl)。両群間でUBが最高値を示した日齢に有意差は認めなかった(手術群4日 対 コントロール群5日)。手術群では全例で輸液療法が行われており、コントロール群では約半数のみが輸液療法を受けていた(手術群15例(100%) 対 コントロール群16例(53%), $p<0.01$)。

栄養に関しては、経腸栄養開始日齢及び100ml/kg到達日齢共に有意に手術群が遅かった(栄養開始:手術群6日 対 コントロール群0日、 $p<0.001$ 、100ml/kg到達:手術群10日 対 コントロール群4日、 $p<0.001$)。

《UBの最高値》

手術群では有意にUBの最高値が高く(手術群0.76 μ g/dl 対 コントロール群0.50 μ g/dl、 $p<0.02$)、UBが1.0 μ g/dlを超えた症例数も手術群4/15名(27%)に対してとコントロール群1/30名(3%)と手術群に多く認められた($p<0.05$)。

《UB最高値時点でのTB、UB/TB比、Alb》

UBが最高値を示した日齢での両群のTB、UB/TB

比、Albは、TB:手術群11.3 mg/dl 対 コントロール群12.1 mg/dl、UB/TB比:手術群0.064 対 コントロール群0.038、Alb:手術群2.7 mg/dl 対 コントロール群3.6 mg/dlであった。TBは両群間で有意差がなかった。手術群でUB/TB比は有意に高く($p<0.001$)、Albは有意に低かった($p<0.001$)。

《術後のAlb》

手術群13/15名(87%)で術後にAlbの低下を認めた。手術群におけるAlbの中央値は術前3.4 g/dlから術後2.7 g/dl($p<0.001$)と有意に低下を認めた。しかし、コントロール群では日齢0から日齢5までの間にAlbの有意な低下はなかった。(日齢0:3.7 g/dl 対 日齢5:3.6 g/dl)

【考察】

今回の研究の結果から、TBが等しい場合、腹部外科手術を施行後の低Alb血症により、UBがより高値となりうることを示唆された。それがゆえ、UBを直接測定できない場合、TB/Alb比がUBを予測するため重要であることから、Alb、特に術後のAlb低値には特に注意を払う必要がある。腸管閉鎖は腸肝循環を亢進させるためTB高値となり、原因と考えられる。また、この研究で報告される術前・後のTBは、コントロール群におけるそれぞれ同じ日齢のTBと有意差はなかった。しかし、この結果は、術後に腸管の蠕動運動が落ち、栄養摂取困難が継続するのとかなら、手術群における体内で総ビリルビンは増加している一方、アルブミンと同様にビリルビンも術後の血、管透過性亢進により血管外へ移動した結果である可能性が考えられた。この手術による体内総ビリルビンの増加も、UB増加に影響を与えている可能性がある。今回、手術群のTBは高値ではなかった。しかし、UBはTBと比較して高値となるため、生後早期に腹部外科手術を受けた児では治療

脳 なるし のよな療 14。主
 ン なけと Alb にい液のたの
 ビ れお子 な 餓て 輸りつ下
 ル しに 困。 激 飢れが 残か低
 リ も 兇 険る 急はら名とな Alb
 ビ か 生 危れて だめ 16名めが
 や る 新の らい 告 認中 16 認法
 疸 あは 症えお 報は名のを 療。
 黄 が 術 発考にの と 30こ 差 液た
 核 要 手 症と 群 去こは、 意 輸つ
 も 必 科 脳 ぎ 術 過るでが 有、 か
 て る 外 ン ベ 手。 す 群 たには な
 つ す 部 ビるは た 下 ルい Alb 者え
 あ 意 腹 ルえで れ 低一ても 究 考
 で 注 めリ 加 討らに ろ れて 研は
 TB て た ビに 検 め 速トさし、 と
 る いの や トの 認 急 ン 行 較 え 因
 回 つ そ 疸 ス 回 が が コ 施 比 ち 原 語
 下 に。 黄 リ 今 下 Alb。 をを れな 結 研
 を 症い 核て 低りい 法名そ 要【
 アてこや事

低 の 疸る
 け しこ 黄あ
 受 較。 核で
 を 比た、 子
 術 としが 因
 手 TB 示 術 險
 部、 を 手 危
 腹 合と 科 る
 に 場こ 外す
 期 たる 部 症
 早 っす 腹 発
 後 な 昇の を
 生 と 上 期 症を
 、 症が 早 脳 いた
 は 血 UB 後 ンて
 ら ンに 生 ビし
 者 ミ 意、 ル 唆
 有 は リ 示
 有 は リ 示
 、 ビ 期 関 係、 め
 て ルる 児の ては 認
 い リあ 生 ンし 者と
 つ ビで 新 ビと 究る
 に・ の「ル」の 研あ
 理 ドも たリも 本が
 管 ン たっ ビた、 格
 疸 ウし か・ 得て 資
 黄 バ 究 なドを つる
 の ン 研 れ ン 見よ 得
 期 アを わウ 知。を
 児 る 因 行 バ なる 位
 生 な 要 ど ン 要 め 学
 新 と る ン ア 重 認 の
 、 因 せと とて と)
 は 原 さほ 術 い 積 学
 究 の 加 来 手 つ 集 医
 研 疸 増 従 部 に 集 医
 本 黄 を、 腹」あ 士
 核 ン が の 連 値 博 る。