

# 新生児黄疸の薬物療法に関する研究

岡山大学医学部産科婦人科学教室（主任：橋本清教授）

西 川 昇

〔昭和44年2月17日受稿〕

## 緒 言

新生児重症黄疸の治療は根本的には交換輸血による間接ビリルビンの排除以外にはないが、児に対する侵襲の大きさから必ずしも濫用は許されない。この交換輸血の頻度を減少させる目的で薬物療法が検討されており、特に非溶血性因子に基く重症黄疸では発現時期も遅く、経過も比較的緩慢であるため充分な観察が可能であり、薬物療法の効果が最も期待される。

しかしながら、薬物療法は作用機序に不明な点が多く、その効果、投与方法、使用薬剤等についても必ずしも一致した見解に達ていない。

そこで従来有効と考えられている ACTH 並びに ACTH 様効果の期待される Glycyrrhizin について血液性状、並びに尿所見の生化学的变化から作用機序に関する基礎的検討を行つた。

## 実験方法

岡山大学医学部産婦人科で出生した妊娠並びに分娩時に合併症の認められなかった新生児90例を対象とし、15例に ACTH、75例に Glycyrrhizin を投与した。

ACTH は生後3日より3日間10単位を連続投与し、Glycyrrhizin は15例に生後3日より3日間 40 mg/day を投与した群と夫々30例に 1 mg/kg 10 mg/kg を生後第1日より7日間連続投与した群とに分類した。又対象としては正常無処置新生児を選び、血清 Bilirubin は73例、その他の測定は15例について測定を行つた。

血清 Bilirubin の測定は Diazo 法による Hsia の変法<sup>1)</sup>、血糖は Glucose oxidase 法<sup>2)</sup>、血清並びに尿中電解質測定は Evans 製 Flame photometer を使用して蛍光測定法により行い、尿中 17 Ketogenic steroid (17-KGS) は Norymberski 氏法<sup>3)</sup>、尿中 Bilirubin 測定は Gries & Gries の With 変法<sup>4,5)</sup>により行い、赤血球抵抗試験は食塩水による滲透圧抵抗法を用い

た。

採血は午前9時沐浴直後、哺乳前に足底穿刺を行つて、ヘパリン化毛細管血に採取し、12,000回転、5分間遠心沈殿により血清分離を行つた。

採尿は男児のみに限定し、コンドーム法により24時間尿を採取した。

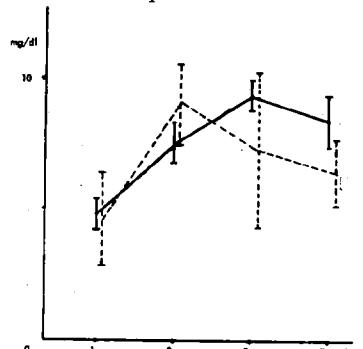
## 実験成績

### 1. ACTH 投与群

血清 Bilirubin 値は第1図の如く、対照群では生

### 第1図

実線：対照群 破線：ACTH 投与群  
Serum bilirubin level during early neonatal period

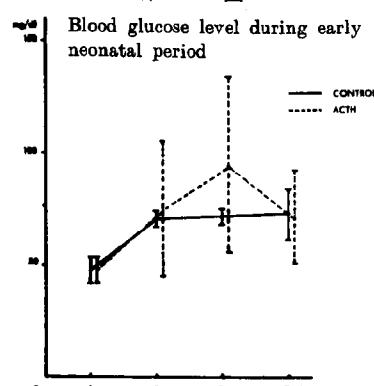


後第5日まで上昇し、9.4 mg/dl と最高値となつた後下降傾向を示し、生後第7日には 8.6 mg/dl となつたのに対し、ACTH 投与群では生後第3日までは対照群と同様に経過し差は認められないが、第3日 9.3 mg/dl を最高値として以後急速に下降し、第5日では 7.3 mg/dl 第7日では 6.4 mg/dl と有意な低下が認められた。

血糖は対照群では生後第1日 47 mg/dl より生後第3日 74 mg/dl と上昇を示した後安定し、その後の変動は認められなかつたが、ACTH 投与群では投与後急速に増加し、第5日には 94 mg/dl と最高値を示した。又投与中止により急速に低下し、第7

日には 71 mg/dl と対照群と同様の値に復帰した。  
(第2図)

第2図



血清電解質では K は対照群、ACTH 投与群共に成人値に比し高値を示し、特に生後第 3 日、第 5 日に高値をとる傾向を示したが両群に差は認められなかつた。Na は 140mEq/L 前後で成人正常値の範囲内に止まつたが、ACTH 投与群では幾分高値をとり生後第 7 日には 150 mEq/L を示したが対照群との間に有意差は認められなかつた。(第1表) (第2表)

尿中電解質の変動は K は対照群では生後第 3 日まで変動せず 50 mg/day の排泄量であつたが、第 5 日は 75 mg/day、第 7 日 130 mg/day と漸増傾向が認められた。これに対して ACTH 投与群では排泄増加傾向を示し第 3 日 116 mg/day 第 5 日 144 mg/day となり第 7 日では 195 mg/day に達した。

Na は対照群、ACTH 投与群に差はなく生後第 3

第1表 Control value for blood bilirubin, glucose, sodium, potassium and urinary 17 KGS, sodium, potassium and bilirubin in neonatal period Mean  $\pm$  C. L.

	N	1	3	5	7 day
Serum bilirubin (mg/dl)	73	4.8 $\pm$ 0.5	7.7 $\pm$ 0.8	9.4 $\pm$ 0.6	8.6 $\pm$ 0.8
Blood glucose (mg/dl)	15	47.3 $\pm$ 6.3	70.0 $\pm$ 3.5	71.1 $\pm$ 3.1	72.7 $\pm$ 15.9
Serum sodium (mEq/L)	15	129.0 $\pm$ 8.6	135.3 $\pm$ 10.0	138.5 $\pm$ 9.0	137.5 $\pm$ 9.8
Serum potassium (mEq/L)	15	5.6 $\pm$ 0.7	5.9 $\pm$ 0.3	6.5 $\pm$ 0.5	5.8 $\pm$ 0.5
Urinary 17-KGS ( $\mu$ g/day)	15	211 $\pm$ 53	238 $\pm$ 43	176 $\pm$ 38	235 $\pm$ 69
Urinary sodium (mg/day)	15	22.7 $\pm$ 4.7	15.5 $\pm$ 4.9	54.2 $\pm$ 20.3	103.3 $\pm$ 24.5
Urinary potassium (mg/day)	15	44.0 $\pm$ 11.7	56.3 $\pm$ 11.0	84.7 $\pm$ 16.7	145.9 $\pm$ 27.0
Urinary bilirubin (mg/day)	15	0.112 $\pm$ 0.039	0.173 $\pm$ 0.056	0.220 $\pm$ 0.064	0.212 $\pm$ 0.080

第2表 Effect of ACTH or glycyrrhizin on blood bilirubin, glucose, sodium and potassium during neonatal period Mean  $\pm$  C. L.

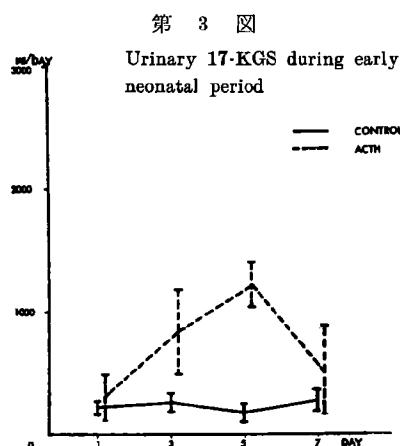
	N	Day	1	3	5	7
Serum bilirubin (mg/dl)	15	ACTH	4.6 $\pm$ 1.8	9.1 $\pm$ 1.6	7.8 $\pm$ 3.1	6.4 $\pm$ 1.3
	30	Gly. 1mg/kg	6.3 $\pm$ 0.6	10.5 $\pm$ 0.9	10.9 $\pm$ 1.0	8.0 $\pm$ 1.4
	30	Gly. 10mg/kg	1.2 $\pm$ 0.6	5.3 $\pm$ 1.7	5.9 $\pm$ 1.9	4.6 $\pm$ 2.3
Blood glucose (mg/dl)	15	ACTH	47.3 $\pm$ 6.2	73.8 $\pm$ 30.9	94.2 $\pm$ 39.8	70.6 $\pm$ 22.0
	30	Gly. 1mg/kg	49.1 $\pm$ 7.6	66.5 $\pm$ 2.4	76.8 $\pm$ 5.8	78.4 $\pm$ 7.1
	30	Gly. 10mg/kg	56.5 $\pm$ 6.0	75.8 $\pm$ 9.4	75.2 $\pm$ 5.5	68.6 $\pm$ 8.0
Serum sodium (mEq/L)	15	ACTH	129.0 $\pm$ 8.5	144.5 $\pm$ 14.8	144.0 $\pm$ 33.6	160.3 $\pm$ 13.3
	30	Gly. 1mg/kg	136.6 $\pm$ 1.7	136.1 $\pm$ 1.2	134.4 $\pm$ 2.4	134.6 $\pm$ 2.8
	30	Gly. 10mg/kg	139.0 $\pm$ 3.0	141.0 $\pm$ 3.0	139.0 $\pm$ 3.1	138.0 $\pm$ 2.6
Serum potassium (mEq/L)	15	ACTH	5.6 $\pm$ 0.7	6.4 $\pm$ 0.4	6.1 $\pm$ 0.5	6.3 $\pm$ 0.9
	30	Gly. 1mg/kg	5.7 $\pm$ 0.4	5.3 $\pm$ 0.3	5.5 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 0.4
	30	Gly. 10mg/kg	5.9 $\pm$ 0.6	5.7 $\pm$ 0.6	5.6 $\pm$ 0.7	5.5 $\pm$ 0.7

第3表 Effect of ACTH or glycyrrhizin on urinary 17-KGS, sodium, potassium and bilirubin during neonatal period  
Mean  $\pm$  C. L.

	N	Day	1	3	5	7
Urinary 17-KGS ( $\mu$ g/day)	15	ACTH	307 $\pm$ 197	824 $\pm$ 350	1211 $\pm$ 182	514 $\pm$ 370
	30	Gly. 1mg/kg	142 $\pm$ 59	211 $\pm$ 51	224 $\pm$ 102	243 $\pm$ 117
	30	Gly. 10mg/kg	228 $\pm$ 114	210 $\pm$ 175	228 $\pm$ 94	221 $\pm$ 106
Urinary sodium (mg/day)	15	ACTH	22.7 $\pm$ 4.7	24.9 $\pm$ 11.7	83.0 $\pm$ 42.0	106.2 $\pm$ 65.5
	30	Gly. 1mg/kg	23.3 $\pm$ 8.4	23.0 $\pm$ 14.2	68.8 $\pm$ 43.0	61.3 $\pm$ 36.0
	30	Gly. 10mg/kg	11.3 $\pm$ 7.3	11.3 $\pm$ 4.8	38.8 $\pm$ 4.4	73.9 $\pm$ 4.7
Urinary potassium (mg/day)	15	ACTH	44.0 $\pm$ 11.7	116.4 $\pm$ 55.0	144.1 $\pm$ 51.4	195.2 $\pm$ 25.2
	30	Gly. 1mg/kg	38.1 $\pm$ 6.0	48.4 $\pm$ 19.0	66.6 $\pm$ 25.4	60.0 $\pm$ 41.6
	30	Gly. 10mg/kg	22.0 $\pm$ 8.4	44.8 $\pm$ 4.9	63.2 $\pm$ 4.9	87.5 $\pm$ 2.9
Urinary bilirubin (mg/day)	15	ACTH	0.112 $\pm$ 0.039	0.223 $\pm$ 0.095	0.381 $\pm$ 0.183	0.290 $\pm$ 0.174

日までは 23 mg/day と少なく、以後急激に増加して生後第 7 日では 106mg/day に達した。(第3表)

尿中 17-KGS は対照群では 230  $\mu$ g/day 前後で経日変動は極めて少なかつたが ACTH 投与群では投与後著明な排泄増加が認められ、投与 1 日目である生後第 3 日には 824  $\mu$ g/day と投与前の2.5倍に増量し、5 日には 1,211  $\mu$ g/day と最高値を示した後投与中止により第 7 日には 514  $\mu$ g/day と減少したが、尚投与前或いは対照群に比し高値を示した。(第3図)

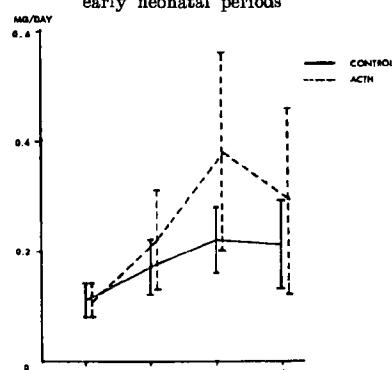


尿中 Bilirubin 排泄量は対照、投与群共に血清 Bilirubin 値の推移と並行する傾向が認められたが、血中 Bilirubin に比し極めて微量で対照群では最高値を示す生後第 5 日でも 0.22mg/day に過ぎなかつた。ACTH 投与群では対照群に比し明らかな増量傾向が認められたが、排泄量は生後第 5 日で 0.38mg/

day に止まつた。(第4図)

第4図

Urinary total bilirubin during early neonatal periods

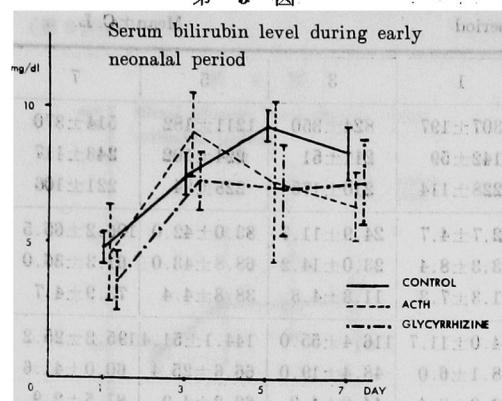


## 2. Glycyrrhizin 投与群

Glycyrrhizin 投与による血清 Bilirubin 値の推移は ACTH と同様な投与方法で生後第 3 日より 3 日間 40mg/day を投与した群では生後第 3 日 7.5mg/dl 第 7 日 7.4mg/dl とほとんど変動せず生後第 5 日では対照群に比し有意な低値を示した。しかし ACTH 投与群とは異なり、血清 Bilirubin の減少傾向は得られず、Bilirubin 増加を抑制するに止まつた。(第5図)

Glycyrrhizin を生後第 1 日より 7 日間連続投与した群では 1 mg/kg の少量投与群は対照とほとんど差はなく、むしろ高値を示す傾向にあつたが、10 mg/kg の大量投与群では全経過を通じて Bilirubin 値は低値を示し、第 1 日 1.2mg/dl 第 3 日 5.3mg/dl 第 5 日 5.4mg/dl 第 7 日 4.6mg/dl と全経過に亘つ

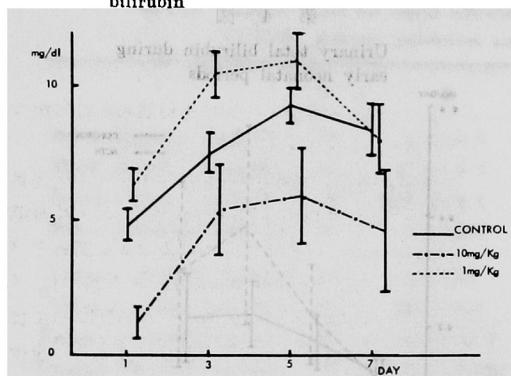
第5図



て対照群との間に有意差が認められた。(第6図)

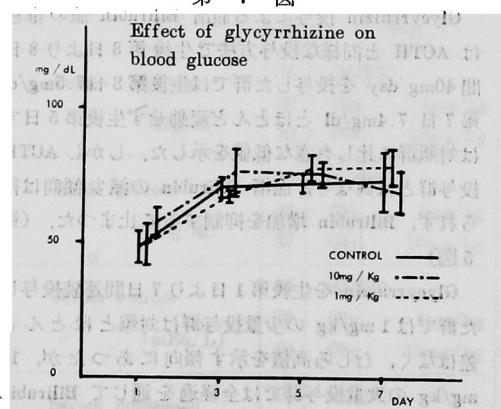
第6図

Effect of glycyrrhizine on serum bilirubin



一方血糖に関しては ACTH とは異なり有意な変動は認められなかつた(第7図)。

第7図

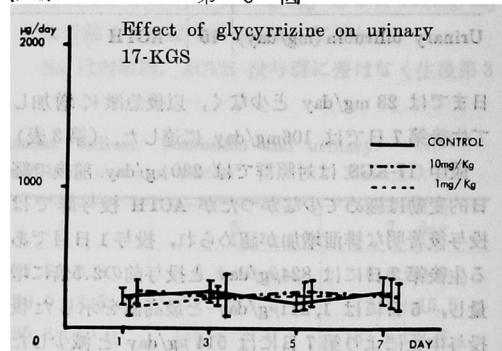


血清電解質では  $\text{Na}^+$  は投与量の如何に拘らず変動を示さず対照群との間に差はなかつたが、  $\text{K}^+$  は対照

群では第3、第5日に増加を示したのに対し、大量投与群では継日的に減少傾向を示し、第1日  $5.9 \text{ mEq/l}$  より第7日  $5.5 \text{ mEq/l}$  に低下した。(第2表)

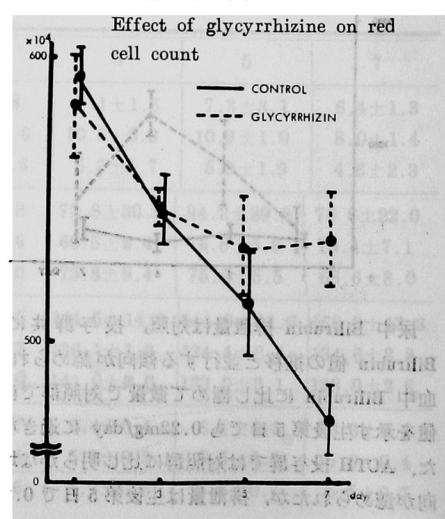
尿組成においても少量投与群では尿中  $17\text{-KGS}$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  等には特に変動を認めず対照群と同様に経過したが、大量投与群では  $17\text{-KGS}$  の増加は得られなかつたが、尿中電解質は  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  共にバラツキは極めて小さく、対照群、ACTH 投与群とは異なり、生後第5日以降の增量傾向が抑制され、生後第7日においても  $\text{Na}^+ 73.9 \text{ mg/day}$ 、 $\text{K}^+ 87.5 \text{ mg/day}$  と対照群の  $2/3$  の排泄量に止まつた。(第8図)。

第8図



一方赤血球性状及びその推移について Glycyrrhizin  $10\text{mg/kg}$  の大量投与群を中心に検討したが、対照群では赤血球数、血色素量 (Hb) ヘマトクリット (Ht) はいずれも生後平行して急速に減少し、生後第1日それぞれ  $593 \times 10^4$ 、 $19.5 \text{ g/dl}$   $63\%$  から

第9図



第4表 Changes in red blood cell count, hemoglobin, hematocrit and reticulocyte count during neonatal period

Mean  $\pm$  S. E.

Day	1	3	5	7
Red blood cell count	593 $\pm$ 10.2	546 $\pm$ 14.0	514 $\pm$ 19.0	472 $\pm$ 13.0
Hemoglobin (g/dl)	19.5 $\pm$ 1.2	19.5 $\pm$ 0.8	18.0 $\pm$ 0.6	17.0 $\pm$ 0.9
Hematocrit (%)	63 $\pm$ 2.4	62 $\pm$ 2.3	59 $\pm$ 1.7	53 $\pm$ 3.5
Reticulocyte count (o/oo)	29 $\pm$ 3.5	21 $\pm$ 6.4	15 $\pm$ 2.3	6 $\pm$ 1.9

(N = 10)

第5表 Effect of glycyrrhizin on red blood cell count, hemoglobin, hematocrit and reticulocyte count

Mean  $\pm$  S. E.

Day	1	3	5	7
Red blood cell count	582 $\pm$ 19.4	545 $\pm$ 7.1	533 $\pm$ 17.7	536 $\pm$ 17.3
Hemoglobin (g/dl)	20.4 $\pm$ 1.2	18.7 $\pm$ 0.4	17.9 $\pm$ 0.7	18.3 $\pm$ 0.3
Hematocrit (%)	66.1 $\pm$ 1.1	60.2 $\pm$ 1.8	56.8 $\pm$ 1.8	57.3 $\pm$ 1.3
Reticulocyte count (o/oo)	33.8 $\pm$ 7.4	29.2 $\pm$ 7.0	16.3 $\pm$ 1.7	8.3 $\pm$ 2.4

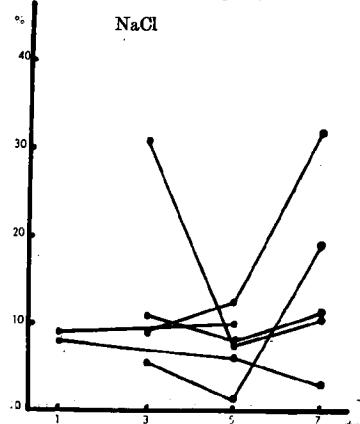
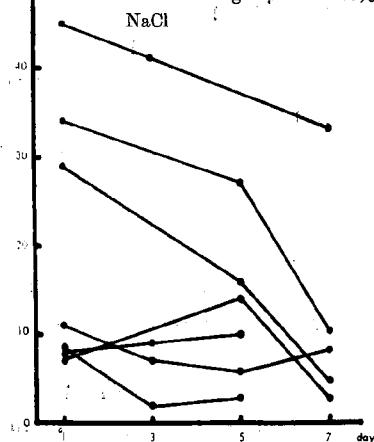
(N = 10)

生後第7日にはそれぞれ  $472 \times 10^6$ , 17.0 g/dl 53% と直線的に低下するのに対し Glycyrrhizin 投与群では生後第1日は、赤血球数  $582 \times 10^6$ , Hb 20.4 g/dl, Ht 66% と対照群と同様であるが、生後第5日以降減少の程度が軽減し、生後第7日ではそれぞれ  $536 \times 10^6$ , 18.3 g/dl, 57% と対照群と比し明らかに高値に止まった。(第9図) (第4表、第5表)

網状赤血球数は減少傾向が強く対照群では生後第1日 34% から生後7日には 8% に低下した。Glycyrrhizin 投与群でもこの傾向は変わらず第1日 29%，

第7日 6% と対照群との間に差は認められなかつた。(第3表、第4表)

赤血球抵抗は対照群では変動が大きく、生後第5日以降では抵抗性の減弱傾向が認められ、生後第7日では 0.45% NaCl 溶液中の溶血は 5~35% とバラツキが大きかったが Glycyrrhizin 投与群ではバラツキの範囲が次第に少なくなり、生後第7日では1例を除きいずれも 10% 以下の溶血に止まり、全体としては赤血球抵抗の増加傾向が認められた。(第10図) (第11図)。

第10図  
Osmotic fragility in 0.45% NaCl第11図  
Osmotic fragility in 0.45% NaCl

## 考 案

ACTH による新生児重症黄疸の治療は Cross<sup>6</sup> により提唱され、対照群67例中 Bilirubin 20 mg/dl 以上で交換輸血施行例は21例であつたのに対し ACTH 投与群では67例中 4 例に過ぎなかつたと報告し更に生後第 2 日で 8 mg/dl を越えた症例のみに ACTH を投与すると 20 mg/dl の Critical level を越えたものは 240 例中 2 例 0.8 % と無処置群の 8 % に比し  $1/10$  に減少したと述べている。本邦においてもその後多くの報告があり<sup>7)8)9)10)11)12)13)</sup>、血清 Bilirubin 低下効果については、有効であるとのほぼ一致した見解に達しているが、作用機序については不明の点が多い。

新生児 Bilirubin 代謝の特異性については非溶血性黄疸においても赤血球性状及び肝機能の両面より検討されなければならない。すなわち赤血球性状では還元グルタチオンの不安定性等が挙げられるが<sup>14)</sup>、肝機能未熟が最も強く影響すると考えられ Bilirubin 抱合過程における、Glucuronyl Transferase の活性低下が主因となり遊離型 Bilirubin と UDPGA から得られる Glucuronic Acid との抱合が抑制された状態にあると考えられている。

さて ACTH の Bilirubin 代謝に及ぼす作用機序については、藤井ら<sup>7)</sup>は Haynes<sup>20)</sup> らの報告で ACTH が Phospholylase 活性を高めて Glycogen から G-1-P への分離を促進することから Bilirubin 抱合過程の初段に働くと想定し又、新生児高ビリルビン血症に及ぼす ACTH の影響に関する文部省総合研究<sup>21)</sup>では、母乳栄養による遅延黄疸に対して血清 Bilirubin 値の低下に有効であること、Gilbert 氏病に使用して先ず直接 Bilirubin が増加し、ついで総 Bilirubin が低下すること、Everlein 分画法でまず総 Bilirubin 値が下り、次いで Monoglucuronide 型が低下し、Diglucuronide 型が一番後まで下がらないという、小川、馬場、松村らの報告から Bilirubin の抱合、排泄の促進に関与すると推定している。遠藤<sup>12)</sup>は Ictometer 値の比較で Glucocorticoid 及び ACTH を検討し、両群共に効果が認められたことから ACTH については副腎刺激に基く Corticoid の增量或いは ACTH の直接作用の両面の検討が必要であろうと述べている。

本研究の基礎検討で 5 例に Prednisolon 10mg を生後 3 日より 3 日間投与したが血清 Bilirubin 値の有意な低下は得られなかつた。

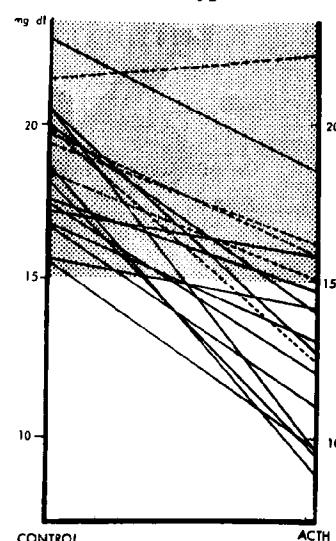
これに対して ACTH では正常新生児では投与日を最高値として以後急速に低下し、生後第 7 日には有意差が認められた。一方尿中 Bilirubin は総 Bilirubin、直接 Bilirubin 共に同様の変動を示し、対照群では総 Bilirubin は生後第 1 日の 0.112 mg/day から生後第 5 日には 0.220 mg/day と增量して血清 Bilirubin と並行した動きを示した。ACTH を投与すると生後第 5 日 0.381 mg/day と対照群に比し 1.5 倍と有意な排泄増加が認められ、なかでも直接 Bilirubin の増加がやや顕著ではあつたが、血中からの減少量に比較すると  $1/10$  量に過ぎなかつた。

ところが血糖値は極めて特徴ある変動を示し、対照群では生後第 1 日 47 mg/dl より生後第 3 日に 70 mg/dl と増加した後ほとんど変動せず安定した値を示し、升本<sup>22)</sup>の報告とも一致するが、ACTH 投与群では投与後血糖は急激に上昇し、生後第 5 日には 94 mg/dl に達し、投与中止により生後第 7 日には 70 mg/dl と対照群と同様の値に復帰した。

著者ら<sup>10)11)</sup>の非溶血性高 Bilirubin 血症の治験例でも低血糖を示す症例が多く、更に ACTH により血糖に対する反応性が認められ、血糖上昇を来たした症例では Bilirubin 値の低下が得られたのに対して血糖上昇が認められなかつた症例では高 Bilirubin 血症に対しても無効であつた。第 12 図は ACTH 投

第 12 図

Effect of ACTH on hyperbilirubinemia



与後第 1 日目の血糖値の変動から高 Bilirubin 血症の改善状態を比較したものであるが、実線で示す 50

%以上の血糖上昇を来たした症例では全例 Bilirubin 減少傾向を示し、ACTH 投与後 3 日目に Bilirubin 値 15mg/dl 以下に低下した症例は 13 例中 11 例 48% を占めたのに対して、破線で示した血糖上昇傾向の得られなかつた症例では Bilirubin の低下傾向も少なく、治療前の Bilirubin 値は血糖上昇例と同様であるに拘らず 15 mg/dl 以下に低下した症例は 5 例中 1 例 20% に過ぎず、しかも 1 例には逆に高 Bilirubin 血症の増悪が認められた。

電解質環境では血清電解質は Na<sub>+</sub>は成人正常値の範囲内にあるのに対して K<sup>+</sup>は成人に比し高値を示し、生後 3、5 日には增量傾向が認められ、山本<sup>23</sup>岡田<sup>24</sup>の報告と一致するが、ACTH による変動は見られなかつた。尿中電解質は Na<sub>+</sub>、K<sup>+</sup>共に生後 3 日以降に排泄増加が目立ち、ACTH 投与群では対照群に比し K<sup>+</sup>の排泄増加が顕著であつた。又尿中 17-KGS は対照群では 1 日排泄量は 200 $\mu$ g 前後でほとんど変動しないのに対して ACTH 投与群では 1,200  $\mu$ g/day と 4~5 倍の排泄増加が得られ投与中止により減量した。以上の様な結果から ACTH による新生児副腎の刺激効果は明瞭であるが、Bilirubin 代謝に関しては副腎の関与如何に拘らず糖代謝と密接に関連すると考えられる。一方 Glucuron 酸抱合に必要な Glucuronic Acid は Uron 酸サイクルにおける UDPGA のみより供給され、UDPGA も新生児肝には成人に比し少ないこと<sup>19</sup> その前駆物質である UDPG より UDPGA の生成に関与する UDPG dehydrogenase 活性、UTP 及び G-1-P より UDPG を形成する UDPG pyrophosphorylase 活性が成人に比し低下していること<sup>20</sup> 等の基礎的知見と ACTH による phospholylase 活性化並びに血中 Bilirubin に対する ACTH と Corticoid との差を考え合わせると、Bilirubin に対する作用機序には ACTH による直接作用が強くうかがわれ、糖代謝をも含めた広汎な代謝系の改善が考えられる。

この様なことから臨床面においては ACTH 効果判定に際して動きの早い血糖値を観察することは極めて有効であり、又重要なことと考えられる。

Glycrrhizin については 1 mg/kg 前後の少量投与では尿中 17-OHCS の排泄増<sup>21)22)23)</sup>副腎の組織化学的検索による束状層の肥大、ATPase, Alkaline phosphatase の活性増加等<sup>20)21)</sup> から ACTH 様効果が推定され、10mg/kg 程度の大量投与では人胎盤多糖体様物質による実験的妊娠中毒症の抗抑制<sup>32)</sup> O 型人血球に対する家兔の抗体免疫産生の抑制<sup>33)</sup> 同種皮膚

生着期間延長<sup>34)35)</sup> 等より免疫抑制に関与すると考えられている。

さて Glycrrhizin の新生児黄疸に対する効果は ACTH と同様な方法で生後第 3 日より 3 日間 40mg/day を投与した群で ACTH とは異なり血清 Bilirubin の低下は得られなかつたが、対照群に見られる様な增量傾向も示さずほぼ一定した値をとり Bilirubin 産生に対する抑制がうかがわれた。そこで生後第 1 日より 1 mg/kg 及び 10mg/kg の Glycrrhizin の連続投与を生後第 7 日まで行つたところ 1 mg/kg 投与では Bilirubin 値は対照群と差はなかつたが 10 mg/kg 投与では生後第 7 日まで血清 Bilirubin 値は有意に低く経過した。

しかしながら Glycrrhizin では投与量の如何に拘らず血糖、尿中 17-KGS 等に変動を示さず ACTH に見られた様な副腎刺激効果は全く認められなかつた。

一方電解質の変動では血清 Na<sub>+</sub>は両群共に変動せず対照群との間に差はなかつたが、K<sup>+</sup>は対照群は生後 3、5 日に增量したのに対して Glycrrhizin 10 mg/kg 投与群では継日的な減少傾向が認められ、尿中電解質では対照群で Na<sub>+</sub>、K<sup>+</sup>共に生後 5 日以降排泄量が急増するのに対して、Glycrrhizin 投与群では增量傾向が極めて軽度であつた。この様な血中及び尿中電解質の変化は哺乳量、体重共に差がなく、対照群と同様の摂取量であることから考えると、新生児自身の電解質平衡に Glycrrhizin が影響したと考えられる。更に新生児における高カリウム血症が主として細胞内、殊に赤血球からの遊出に基き、低酸素血症に伴う、Acidosis<sup>36)</sup> 乃至は呼吸障害症候群<sup>37)</sup> で高カリウム血症を来たすことから考えて赤血球抵抗に対する影響が考えられる。

そこで血清 Bilirubin 抑制に効果があつた Glycrrhizin 10mg/kg 投与群について赤血球性状に対する検討を行つた。赤血球数 Hb Ht 等は対照群では生後第 3 日以降いずれも直線的に減少したのに対して、Glycrrhizin 投与群は極めて緩徐に減少を示すに止まり生後第 5 日以降は安定した値を示し、第 7 日には対照群との間に明らかな差が認められた。

更に赤血球抵抗試験でも対照群では継日的な赤血球抵抗の减弱があり又大きなバラツキが見られたのに対して Glycrrhizin 投与群では生後第 3 日以降のバラツキは極めて小さく 0.45% NaCl 溶液中の溶血は 1 例を除き 10% 以下となり、赤血球抵抗の减弱が抑制された。一方網状赤血球の減少傾向には対照群との間に差は認められず生後第 7 日には第 1 日

の  $1/4$  前後に低下した。

以上の様な事実から Glycyrrhizin は赤血球産生には無関係に、既に形成された赤血球の生存期間延長に関与すると考えられる。

胎児赤血球の生存期間については Kaplan<sup>38)</sup> 等の報告から成人赤血球と大差はないが、やや短かく、この傾向は未熟児になる程顕著になると考えられている<sup>14)19)</sup>。その要因については新生児赤血球に特徴的な G-6-P dehydrogenase が高活性を示すにも拘らず、還元グルタチオン (GSH) が不安定なこと<sup>39)</sup>から SH 基をもつ酵素の活性低下を来たして ATP 産生が低下し、又膜の SH 基の酸化乃至はブロックにより陽イオンの能動輸送に影響して溶血をおこし易くなること、新生児期に認められる TPNH dependent Methemoglobin Reductase の活性低下<sup>40)</sup>から胎児 Hb が容易に酸化されること<sup>19)</sup> 等が考えられるが Glycyrrhizin の赤血球保護機構については、今後更にこの方面の検討が必要であろう。

以上 ACTH は明らかに血清 Bilirubin 値を低下させ、グルクロン酸抱合過程そのものに作用すると考えられるので、感染等の副作用に注意することにより、交換輸血の補助療法として有効な薬剤と考えられる。一方 Glycyrrhizin の効果は赤血球に対する直接効果であり、重症黄疸の治療というよりはむしろ予防的薬剤として検討すべきであろう。

### 結論

新生児黄疸の薬物療法の作用機序に関する基礎的検討を ACTH 並びに Glycyrrhizin について、成熟新生児を対象として行い次の様な結果を得た。

### 参考

- 1) 武田佳彦、吉岡保、升本敬一：新生児ビリルビンの微量定量法の検討について、臨床病理 13, 296, 昭和40.
  - 2) Bergmeyer H. U.: Glucose determination Method of Enzymatic Analysis p. 123 Academic Press. New York 1963.
  - 3) Norymberski. J. K.: Determination of Urinary-corticosteroid, Nature 170, 1075, 1952.
  - 4) Gries F. A. and Gries G.: Zur geternnten Bestimmung des direkt reagierenden Bilirubins in Urin, Klin. Wochenschrift 35, 81, 1957.
  - 5) Gries F. A and Gries G.: Die Quantitatitiae Bestimmung des gesamten Bilirubins in Urin
  - 1) 血清 Bilirubin は ACTH により明らかに低下し Glycyrrhizin では上昇の抑制が認められた。
  - 2) 血糖は ACTH により上昇し、又過血糖の見られたものでは Bilirubin の減少傾向が強いが Glycyrrhizin では血糖に変動を与えたなかった。
  - 3) 血清及び尿中電解質では ACTH により排泄の増量が認められ、Glycyrrhizin では尿中電解質の排泄が抑制される傾向を示し血清 K 値の安定化が認められた。
  - 4) 尿中 17-KGS は ACTH 投与により増量したが Glycyrrhizin では変動を認めなかつた。
  - 5) 尿中 Bilirubin は ACTH 投与により増加したが、その量は血清の低下に比し  $1/10$  量に過ぎなかつた。
  - 6) 赤血球数、Hb、Ht、赤血球抵抗等の赤血球性状は Glycyrrhizin 投与により改善された。しかしながら、網状赤血球に対する影響は認められなかつた。
- 以上のことから ACTH ビリルビン抱合過程で糖代謝をも含めて代謝系のない範囲に作用し、Glycyrrhizin は赤血球抵抗の増大による溶血の抑制に関与すると考えられる。
- 臨床応用も、従つて ACTH は重症黄疸の治療に又、Glycyrrhizin は予防の面で検討する必要があろう。

稿を終わるに臨み、終始御指導御校閲を賜つた恩師橋本清教授に感謝いたしますと共に、御指導、御援助を賜つた関場香講師、武田佳彦講師に感謝いたします。又御援助頂いたミノファーゲン製薬に感謝します

### 文 献

- 1) Klin. Wochenschrift 34, 1084, 1956.
- 6) Cross. U. M.: 未熟児の黄疸 小児科臨床 16, 229, 1963.
- 7) 藤井とし、馬場一雄：新生児黄疸と ACTH について、小児科臨床、16, 826, 1963.
- 8) 松尾保、野村浩、越智広、三戸寿：新生児黄疸と ACTH について、小児科臨床、17, 829, 1963.
- 9) 武田佳彦、工藤尚文、吉岡保、山本術、升本敬一：新生児の血液検査による Screening, 産婦人科治療、14, 539, 1967.
- 10) 武田佳彦、吉岡保：新生児重症黄疸の原因と治療：治療、49, 1505, 1967

- 11) 武田佳彦, 河野一郎, 西脇新五, 西川昇, 住友良吾: 重症黄疸の薬物療法 臨床産婦, 投稿中.
- 12) 遠藤賢一: 新生児黄疸と ACTH, Steroid Hormone の影響について, 小児科臨床, 18, 729, 昭40.
- 13) 古賀康八郎: 新生児黄疸の薬物療法, 産と婦, 35, 661, 昭43.
- 14) Osaki F. A.: The metabolism of Erythrocytes and its relation to hemolytic Anemia in the Newborn. Pediat. Clin. N. Amer. 12, 687, 1965.
- 15) 大西鏡寿: 新生児学叢書, 4, 1, 1967.
- 16) Dutton G. J.: Fetal and Gastro-intestinal Glucuronide Synthesis. Biochem. J. 69, 399, 1958.
- 17) Brown A. K.: Studies in the Neonatal Development of the Glucuronic acid conjugating System. AMA J. Dis child 94, 510, 1957.
- 18) Lathe G. M. and Walker M.: An Enzyme defect in human neonatal Jaundice and Gunn's strain of Jaundiced Rats. Biochem. J. 57, 6P, 1957.
- 19) Zuelzer W. W. and Brown A. K.: Neonatal Jaundice. AMA J. Dis child 101, 87, 1961.
- 20) Haynes R. C. and Berthet L.: Studies on the Mechanism of Action of the Adrenocorticotrophic Hormone. J. Biol. chem. 225, 115, 1957.
- 21) 高津忠夫, 小川次郎, 鈴村正勝, 浜本英次, 平田美穂, 松村忠樹, 山内逸郎, 石井善一郎, 神部誠一, 高井俊夫, 馬場一雄, 藤井とし, 村上勝美, 文部省総会研究: 新生児高ビリルビン血症におよぼす ACTH の影響, 日本小児科学会雑誌, 71, 372, 昭42.
- 22) 升本敬一: 新生児の血糖調節機構について, 日本新生児学会雑誌, 3, 16, 昭42.
- 23) 山本衛: 胎児の呼吸代謝に関する研究, 日産婦誌, 20, 29, 昭43.
- 24) 岡田悦子: 新生児未熟児の心電図変化と血清電解質特にK値との関連性について, 日産婦誌, 18, 357, 昭41.
- 25) Dutton. B. J. and Storey I. D. E.: Uridine Compound in Glucuronic Acid metabolism. Biochem. J. 57, 275, 1954.
- 26) Braun A. K. and Zuelger.: Studies on the neonatal Development of the Glucuronic Conjugating System. J. clin. Invest. 37, 332, 1958.
- 27) 熊谷朗, 矢野三郎, 大友正明, 武内和之, 渡辺高久子: グリチルリチンの steroid Hormone 作用の本能に関する研究, 日本臨床, 15, 583, 1957.
- 28) 熊谷朗, 矢野三郎: 副腎皮質ホルモン代謝とグリチルリチン, 日本臨床, 15, 1318, 1957.
- 29) 名越和美: 妊娠中毒症に対する尿中 17 OHCS 値に及ぼす影響について, 金大十全医学雑誌, 71, 1, 1965.
- 30) 松田頑夫, 小田欽一, 河口道夫, 林治先: Glycyrrhizin の代謝に及ぼす組織化粧的研究, 日新医学, 49, 465, 1962.
- 31) 北村孫三郎: Corticoid 代謝阻害物質に関する研究, 阪大医学雑誌, 11, 805, 1959.
- 32) 西村祐一: 実験的妊娠中毒症と Glycyrrhizin の作用アレルギー, 11, 210, 1962.
- 33) 岡田吉郎, 河田肇, 菊川寿子, 北尾学: 数種薬剤による生体内免疫抗体値の低下作用, 米子医学雑誌, 15, 1, 1964.
- 34) 大藤真: 胸腺の生体免疫における役割 特に成熟胸腺について, Mino. Med. Rev. 12, 41, 1967.
- 35) 内田久則, 藤本吉秀, 三浦純, 大田和夫, 稲生綱政: Glycyrrhizin の同種皮膚及び同種腎移植における生着延長効果, Mino. Med. Rev. 12, 132, 1967.
- 36) James S. L.: Acidosis of Newborn and its relation to birth asphyxia. Acta Pediat 49 (Suppl 22) 17, 1960.
- 37) Usher S. L.: Respiratory Distress Syndrom of Prematurity. Pediat. Clin. N. Amer, 8, 527, 1961.
- 38) Kaplan E.: studies of Red cell Survival in early Infancy. AMA J. Dis child 98, 603, 1958.
- 39) Zinkham W. H.: An in vitro Abnormality of Glutathione Metabolism in Erythrocytes from normal Newborn Metabolism and Clinical Significance. pediatrics 23, 18, 1954.
- 40) Ross J. D. and Des forgers J. F.: Reduction of Metabemoglobin by Erythrocytes from cord blood. pediatrics. 23, 718, 1959.

**Effect of ACTH and Glycyrrhizin on Neonatal Joundice**

By

Noboru NISHIKAWA M. D.

Department of Obstetrics & Gynecology Okayama University Medical School  
(Director : Prof. Kiyoshi Hashimoto M. D.)

It has been well established that an exchange transfusion is a radical therapeutic measure for prevention of "Kern Ikterus". However, side effects of massive transfusion have been reported in large number of cases and several attempts of medicamental treatment to reduce an opportunity of the exchange transfusion have also been evaluated.

In this connection, effects of ACTH and Glycyrrhizin on neonatal jaundice were determined in mature infants during first 7 days of life.

1) Serum bilirubin was significantly decreased by ACTH administration, while suppression of serum bilirubin increment, characteristic changes in neonatal period, was observed following Glycyrrhizin administration.

2) ACTH administration resulted in hyperglycemia, increased urinary electrolytes, 17 KGS and bilirubin excretion. However, amounts of increased urinary bilirubin excretion was found to be one tenth of amounts of decreased serum bilirubin. On the contrast, no remarkable changes in blood sugar, electrolytes, urinary electrolytes, 17 KGS, and bilirubin excretion was noted following Glycyrrhizin administration.

3) On the treatment of hyperbilirubinemia, serum bilirubin were significantly decreased in cases of induced hyperglycemia.

4) Characteristic decrease on red blood cell counts, osmotic fragility, Hb. and Ht. during neonatal period were improved by Glycyrrhizin, while no effect was found on reticulocyte counts.

It may be summarized that ACTH has wide effects on bilirubin metabolism including a interaction of glucose metabolism and Glycyrrhizin relate a prevention of hemolysis increasing osmotic fragility of red blood cell. Therefor, it may be emphasized that ACTH may be used for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia, while Glycyrrhizin may be expected for the prevention of neonatal hyperbilirubinemia.

---