

表 1 Congenital Biliary Atresia

No.	Case	Age	Material	CMV-Isolation
1	N. S.	0y 5m	Urine Liver biopsy	(-) (-)
2	Y. S.	3 0	Bile Liver Urine	(-) (-) (-)
3	K. A.	0 2	Liver Urine	(-) (-)
4	M. S.	0 5	Urine	(-)
5	K. W.	0 2	Urine	(-)
6	K. T.	0 4	Urine	(+)
7	K. O.	0 2	Urine	(-)

表 2 Neonatal Hepatitis

No.	Case	Age	Material	CMV-Isolation
1	T. K.	0y 5m	Urine	(+) +Pneumonitis
2	M. U.	0 3	N. D.	
3	M. A.	0 2	Urine	(+) Hepatitis B
4	M. U.	0 3	Liver	(-)
5	K. T.	0 2	Urine	(-)
6	D. K.		Urine	(+)

分離研究者は難治性肝疾患である新生児（乳児）肝炎、先天性胆道閉鎖症の病因として CMV 感染の関与を知るために、患児より尿、肝組織、胆汁などの材料を得て、ウイルス分離を試みた。

ウイルス分離には HEL (ヒト胎児肺) 細胞の 5~15 代継代を用いた。細胞継代は形の如く行ない、分離材料は抗生物質処理、遠沈後、その上清を用いた。分離材料接種時にはウシ胎児血清 2% 加 Eagle CMV を維持用培地とした。

検索成績を表に示す。すなわち、先天性胆道閉鎖症の 7 例では尿中に CMV を認めたものは 1 例にすぎない。新生児肝炎の 6 例中 1 例の未検索を除き、5 例中 3 例の尿より CMV が分離されている。このうち 1 例は B 型肝炎であることが判明したので、これを除くと 4 例中 2 例の尿中に CMV が陽性であった。

以上の結果より新生児肝炎の一部には CMV の感染していることが明らかである。

#### 文 献

- 1) 中村, 南谷ら: 小児科臨床, 28: 431, 1975.
- 2) 南谷, 荒木: 小児科, 17: 657, 1976.

## 小児の難治性肝疾患の病因, 早期診断, 治療に関する研究

東北大学医学部小児科教室 今野多助 田沢雄作

### I. Lipoprotein-X の半定量とその乳児早期 閉塞性黄疸における診断的意義

1969年, Seidel らは胆道閉塞を伴う黄疸患者血清中に正常血清には認められないリポ蛋白を確認し, この異常リポ蛋白を lipoprotein-X (LP-X) と命名, 又免疫電気泳動法を用いて種々の患者血清について検討し, 肝内肝外胆道系の閉塞時に LP-X が出現することを強調した<sup>1)</sup>。我々は乳児期の閉塞性黄疸患者血清を中心に小児期肝疾患患者血清について LP-X の検出を試み, 一部はすでに報告しているが<sup>2)</sup>, 今回は LP-X の半定量法による結果を中心に報告する。

対象 は小児肝疾患患児を中心とし, その内訳は表 1 に示すごとくであり, 先天性胆道閉鎖 (Congenital

biliary atresia: CBA) 18 名, 新生児肝炎 (neonatal hepatitis: NH) 19 名を含む合計 99 名である。半定量は血清 LP-X 陽性を認めた CBA 19 例, NH 8 例, 急性肝炎 5 名他 4 名を含む合計 36 名について実施した。

方法 LP-X の検出は Seidel らの免疫電気泳動法を原則とした<sup>3)</sup>。詳細は別紙を参照されたい<sup>2)</sup>。LP-X の半定量法も Seidel らの方法に準じ<sup>3)</sup>, パルピツール緩衝液にて LP-X 陽性患児血清を倍数希釈し, LP-X を検出する最高希釈倍数, 即ち原液, 2 倍希釈液, 4 倍希釈液, 8 倍希釈以上を 1(+), 2(+), 3(+), および 4(+), と表現した。

結果 LP-X は CBA, NH, 急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変, 孤立性肝のう腫, 先天性総胆管のう腫および tyrosinosis で検出された (表 1)。CBA では 18 例全例

表 1 Serum LP-X in infants and children with Liver diseases.

	No.	LP-X (+)
Congenital biliary atresia	18	18 (100%)
Neonatal hepatitis	19	6 (31%)
Congenital intrahepatic biliary hypoplasia	2	1
Neonatal indirect hyperbilirubinemia	15	0
Acute hepatitis	17	7
Chronic hepatitis and Liver cirrhosis	19	3
Hepatoma	4	0
Congenital solitary hepatic cyst	1	1
Congenital choledochal cyst	1	1
Familial intrahepatic cholestasis	1	0
Benign intrahepatic cholestasis	1	0
Tyrosinosis	1	1

塞性黄疸における診断的意義を述べる。1976年、古賀らには LP-X の半定量による結果を報告しているが、彼らによると肝内汁うっ滞症候群に比し肝外胆汁うっ滞症候群では希釈倍数の高いものが多かったという<sup>5)</sup>。又、1974年、Ritland らは LP-X の定量を試みているが、彼らによれば血漿中 LP-X の濃度が 400 mg/dl 以上であれば肝外胆道閉塞の可能性が高いと報告している<sup>6)</sup>。我々の半定量による 4 (+) 以上血清は Seidel らによれば約 300 mg/dl 以上に相当することを考え合わせると、我々の成績は古賀らおよび Ritland らの成績に一致するものと思われる。CBA 群では 29% に 4 (+) 血清を認めたが NH 群では全例 3 (+) 以下であった。即ち乳児早期閉塞性黄疸患児血清において LP-X が大量に存在することは CBA の可能性を示唆するものと思われる。

結論 1) LP-X は CBA および NH の鑑別診断に有用である。2) 大量の血清 LP-X の存在は CBA の可能性を示唆する。

LP-X

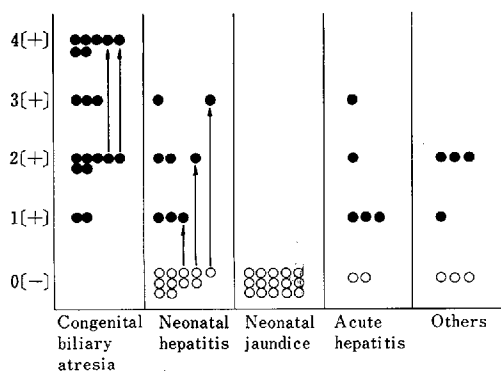


図 1 Semiquantitative determination of serum LP-X in infants with Liver diseases.

(100%) 陽性であるのに対し、NH では 19 例中 6 例 (31%) 陽性である点が注目される。

図 1 は乳児期肝疾患患者中血清 LP-X 陽性を示した 36 名の半定量法による結果を示している。CBA 群では 19 例中 7 例 (36%) が 4 (+) を示したが、NH を含めた全例とも 3 (+) 以下であった。

考按 1973年、Poley らは乳児早期の閉塞性黄疸を呈する CBA と NH の鑑別診断に LP-X が有用であると報告したが<sup>4)</sup>、今回の我々の成績もこの点を裏付けるものとする。乳児早期閉塞性黄疸の鑑別診断における血清 LP-X 検出の意義についてはすでに報告している<sup>2)</sup>ので今回は省略し、血清 LP-X の半定量の乳児早期閉

## II. 乳児早期閉塞性黄疸と血清非硫酸抱合型胆汁酸

1965年、Sandberg らによって血清胆汁酸分析法が開発されて以後<sup>7)</sup>、肝疾患時における胆汁酸の動態が追求されてきた。今回我々は CBA および NH 両群における血清非硫酸抱合胆汁酸分析を実施したので報告する。

対象 CBA 9 名 (平均日令: 60日) および NH 9 名 (平均日令: 87日) 合計 18 名である。

方法 分析法は昭和 50 年度の報告書に記載したので、今回は割愛する。

結果 CBA および NH 両群における血清胆汁酸分析結果、各種肝機能検査成績を表 2、3 に示す。CBA 群では cholic acid (CA) は  $1.1 \sim 22.7 \mu\text{g/ml}$  ( $6.7 \pm 6.5$ )、Chenodeoxycholic acid (CDCA) は  $3.4 \sim 28.5 \mu\text{g/ml}$  ( $10.6 \pm 7.7$ )、CA と CDCA の総和は  $4.5 \sim 51.2 \mu\text{g/ml}$  ( $17.3 \pm 14.1$ )、CA と CDCA の比 (C/CDCA) は  $0.32 \sim 0.90$  ( $0.58 \pm 0.22$ ) で全例 1.00 以下であり、lithocholic acid (LCA) は全例で検出されなかった。NH 群では CA は  $0.9 \sim 24.6 \mu\text{g/ml}$  ( $8.0 \pm 7.9$ )、CDCA は  $1.8 \sim 21.9 \mu\text{g/ml}$  ( $11.9 \pm 6.8$ )、CA と CDCA の総和は  $4.8 \sim 39.1 \mu\text{g/ml}$  ( $20.0 \pm 11.6$ )、C/CDCA は  $0.07 \sim 1.67$  ( $0.83 \pm 0.66$ ) で 9 例中 4 例が 1.00 以上を示したが、LCA は全例で検出されなかった。又両群間に CA、CDCA、CA と CDCA の総和および C/CDCA について有意の差は認められなかった ( $P > 0.05$ )。その他、各

種肝機能検査と CA, CDCA, CA と CDCA との総和 C/CDC との間には, CBA 群において, CA と GOT, GPT 間, CA と CDCA との総和と GOT, GPT 間, C/CDC と GPT 間に有意の相関を認めた ( $P < 0.05$ ).

考按 1973年, Morrisey らは血清非硫酸抱合型胆汁酸分析を実施, C/CDC が肝外胆道閉塞症と肝内胆汁うっ滞症候群との鑑別に有用であると報告しているが<sup>9)</sup>,

今回の我々の成績は彼らの報告と一致し, CBA 群では全例 1.00 以下, NH 群では 0.07~1.67 の値を示し, 9 例中 4 例が 1.00 以上であった点が注目される。即ち C/CDC が 1.00 以上であれば肝外胆道閉塞症, CBA を除外しうるのかどうか, この点が臨床診断上重要な課題として残る。Linarelli (1972年)<sup>9)</sup>, Hanson (1975年)<sup>10)</sup>, らにより乳児早期閉塞性黄疸における胆汁酸代謝は病因,

表 2 Serum bile acid levels and Liver function tests in patients with congenital biliary atresia

No.	Age, Sex	Serum bile acid levels ( $\mu\text{g/ml}$ )**					Liver function tests***						
		C	CDC	L	C+CDC	C/CDC	T. B.	D. B.	GOT	GPT	ALP	T.-C.	PL
1	60 d, F	22.7	28.5	—	51.2	0.79	11.1	8.4	235	272	28.1	385	*
2	56 d, M	6.6	7.3	—	13.9	0.90	12.1	8.9	218	229	43.8	330	427
3	62 d, F	9.7	12.8	—	22.5	0.76	16.9	11.4	161	202	35.5	510	*
4	49 d, F	7.4	15.0	—	22.4	0.49	8.8	6.4	135	75	21.0	180	252
5	66 d, F	3.9	10.4	—	14.3	0.37	13.6	10.2	160	75	46.3	320	*
6	63 d, F	3.9	6.7	—	10.6	0.58	9.7	7.7	148	131	72.8	230	265
7	76 d, F	2.5	8.6	—	11.1	0.29	6.6	5.1	163	106	44.9	140	*
8	52 d, F	2.6	3.4	—	6.0	0.76	9.2	6.6	130	60	29.0	200	239
9	61 d, M	1.1	3.4	—	4.5	0.32	11.2	7.4	141	80	21.0	275	309

\* not done

\*\* C, cholic acid; CDC, chenodeoxycholic acid; L, lithocholic acid.

\*\*\* T. B., total serum bilirubin (mg/dl); D. B., direct serum bilirubin (mg/dl); GOT, serum glutamic oxalacetic transaminase (K. units); GPT, serum glutamic pyruvic transaminase (K. units); ALP, serum alkaline phosphatase (K. A. units); T.-C., serum total cholesterol (mg/dl); PL., serum phospholipid (mg/dl).

表 3 Serum bile acid levels and Liver function tests in patients with neonatal hepatitis

No.	Age, sex	Serum bile acid levels**, ( $\mu\text{g/ml}$ )					Liver function tests***						
		C	CDC	L	C+CDC	C/CDC	T. B.	D. B.	GOT	GPT	ALP	T.-C.	PL.
1	66 d, F	4.6	22.9	—	26.5	0.21	5.8	4.2	73	38	32.2	140	183
2	116 d, F	3.6	1.8	—	4.8	1.66	1.7	*	59	49	74.0	*	*
3	76 d, F	4.2	17.5	—	21.7	0.24	10.6	8.0	212	86	16.8	186	*
4	53 d, M	24.6	14.5	—	39.1	1.67	12.2	9.2	90	63	31.5	155	155
5	67 d, M	3.8	3.4	—	7.2	1.10	11.3	8.9	48	37	33.0	*	*
6	69 d, M	17.9	11.2	—	29.9	1.59	1.8	1.5	216	244	20.7	225	287
7	107 d, M	0.9	11.4	—	12.3	0.07	5.9	4.5	128	94	47.7	235	255
8	120 d, M	4.0	7.6	—	11.6	0.52	14.6	10.0	304	213	100.0	245	335
9	114 d, M	8.9	18.5	—	27.4	0.48	*	*	78	72	87.8	265	346

\* not done

\*\* C, cholic acid; CDC, chenocholic acid; L, lithocholic acid.

\*\*\* T. B., total serum bilirubin (mg/dl); D. B., direct serum bilirubin (mg/dl); GOT, serum glutamic oxalacetic transaminase (K. units); GPT, serum glutamic pyruvic transaminase (K. units); ALP, serum alkaline phosphatase (K. A. units); T.-C., serum total cholesterol (mg/dl); PL., serum phospholipid (mg/dl).

との関連において脚光を浴びるに至ったが、現在注目されているのは、LCA を代表とする monohydroxy bile acids と乳児早期における閉塞性黄疸疾患との関連および胆汁酸の硫酸抱合型の動態についてである。今回の我々の成績では CBA および NH 両群全例の血清中に LCA は検出されなかったが、これは非硫酸抱合型分画中の結果であり、従って LCA が硫酸抱合分画中に存在する可能性は残されている。

結論 1) CBA および NH 両群間に CA, CDCA, CA と CDCA の総和および C/CDC において有意の差は認められなかった ( $P>0.05$ )。2) C/CDC が1.00 以上の場合には CBA を除外しうる可能性がある。3) 両群血清中には LCA は全例検出されなかった。4) CBA 群において、CA と GOT, GPT 間, CA と CDCA との総和と GOT, GPT 間および C/CDC と GPT 間に有意の相関を認めた ( $P<0.05$ )。

### III. 乳児早期閉塞性黄疸とサイトメガロウィルス

先天性サイトメガロウィルス (CMV) 感染症と閉塞性黄疸との関連は明らかであるが、NH と CMV 感染との関連は一部述べられているのにすぎない。今回我々は乳児早期に閉塞性黄疸を呈する CBA および NH 両群患児を対象とし、血清中の antibody to early antigen (EA) 測定を中心として乳児早期閉塞性黄疸と CMV 感染との関連を検討したので報告する。

対象 CBA 10名, NH 17名合計27名の乳児早期閉塞性黄疸患児である。

方法 尿からの CMV 分離はヒト fibroblast 細胞を

表 4 Urinary CMV and antibody to early antigen of CMV in infants with congenital biliary atresia and neonatal hepatitis.

	urinary CMV*	early antigen**	* + **
Congenital biliary atresia	1/8 (0%)	0/10 (0%)	0/8 (0%)
Neonatal hepatitis	6/13 (46%)	7/17 (41%)	3/13 (23%)

用い、EA および late antigen (LA) の測定は The らの方法を原則とし<sup>11)</sup> DNA inhibitor としては phosphonoacetic acid を用いた。

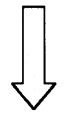
結果 表4に示すごとく CBA 群では尿からの CMV 分離は8例中1例(12%)であり、EA は全例10倍以下であった。一方 NH 群では CMV 分離は13例中6例(46%)、EA が20倍以上を示したものは17例中7例(41%)、尿からの分離陽性ととも EA 20倍以上を示したものは13例中3例(23%)であった。

考按 1962年、Weller らは1才以下の肝炎患者を対象とし、肝生検材料を用い CMV の分離を試みたが、この中で生後2ヵ月より6ヵ月の胆道閉鎖患児10名ではすべて陰性であるのに対し、生後1ヵ月から3ヵ月の NH 患児10名中5名から CMV を分離したと報告している<sup>12)</sup>。この結果は NH の病因として CMV 感染の関与を示唆したが、今回の我々の成績はこの点を裏付けるものと考えられる。即ち、1974年、The らにより急性 CMV 感染症の指標として有用な EA が登場したが<sup>10)</sup>、同様に乳児早期閉塞性黄疸の病態を示す CBA, NH 両群間における EA の相違は、NH の病因の1つとして CMV 感染を強く示唆するものとする。

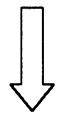
結論 NH の病因の1つとして CMV 感染の可能性が濃厚である。

### 文 献

- 1) Seidel, D. et al.: J. Clin. Invest., 48: 1211, 1969.
- 2) 田沢雄作他: 医学のあゆみ, 98: 21, 1976.
- 3) Seidel, D.: Clin. Chim. Acta, 31: 225, 1971.
- 4) Poley, J.R. et al.: J. Lab. Clin. Med., 81: 325, 1973.
- 5) 古賀俊逸他: 肝臓, 17: 389, 1976.
- 6) Ritland, S.: Scand. J. Gastroent., 10: 5, 1975.
- 7) Sandberg, D.H. et al.: J. Lipid Res., 6: 223, 1965.
- 8) Morrissey, K.P. et al.: Surgery, 74: 116, 1973.
- 9) Linarelli, L.G. et al.: J. Pediat., 81: 484; 1952.
- 10) Hanson, R.F. et al.: J. Clin. Invest., 56: 577, 1975.
- 11) The, T.H. et al.: Clin. exp. Immunol., 16: 1, 1974.
- 12) Weller, T.H. et al.: New Engl. J. Med., 266: 1233, 1962.



**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



.Lipoprotein-Xの半定量とその乳児早期閉塞性黄疸における診断的意義  
1969年, Seide<sup>1</sup>らは胆道閉塞を伴う黄疸患者血清中に正常血清には認められないリポ蛋白を確認し, この異常リポ蛋白を lipoprotein-X(LP-X)と命名, 又免疫電気泳動法を用いて種々の患者血清について検討し, 肝内肝外胆道系の閉塞時にLP-Xが出現することを強調した<sup>1)</sup>。我々は乳児期の閉塞性黄疸患者血清を中心に小児期肝疾患患者血清についてLP-Xの検出を試み, 一部はすでに報告しているが<sup>2)</sup>, 今回はLP-Xの半定量法による結果を中心に報告する。