乳児閉塞型黄疸の早期診断法の開発と管理基準の設定に関する研究

東京大学助教授　白　木　和　夫

乳児期には閉塞型黄疸を呈する疾患が稀でないが，その鑑別診断は必ずしも容易で無い。その代表的疾患は先天性胆道閉鎖症と新生児肝炎とであるが，特に前者は従来極めて予後が悪く，救命し得るのは 10% 以下であった。近年その手術法，術後管理の改善により治癒率はやや向上しつつあるが，更に多くの患者を救う為には早期診断，早期手術（生後60日以内）が必須であることが明らかになってきた。更に本症の治療は手術によって終るものではなく，術後も合併症により死亡する例が極めて多いのでその管理が重要である。

一方，先天性胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞を来たす疾患で最も多い新生児肝炎はその病因も不明であり，その治療法も確立されておらず，およそ 10% 程度が肝硬変その他不幸な転帰をとる。

以上のような現況より見て，これら疾患の早期診断法の開発と，管理基準の設定が急務であり，次のごとき研究計画に従って研究を進めた。

I. 研究計画

1）乳児期閉塞型黄疸の早期診断法に関する検討。

従来の各種臨床検査法の有用性につき再検討すると共に，新らしい検査法につきその有用性を検討する。生化学的，ウイルス学的，病理組織学的，ならびに免疫学的方法論により多面的に追求することとし，今年度は主としてその方向付けを得ることを目標とした。

2）管理基準設定に関する基礎的事項の検討。

先天性胆道閉鎖症，新生児肝炎，その他胆汁うっ滞症患児の治療，管理上の問題点の洗い出し，およびそれに関する対策を検討し，次年度以降具体的に管理基準を設定するための基礎を作ることとした。

II. 研究経過

1）早期診断法に関する検討。

まず臨床症状，所見，臨床検査の内，先天性胆道閉鎖症とその他肝内胆汁うっ滞の鑑別に有用なものを選別する目的で，コンピューターを利用して検討を行い，判別関数による計量診断の可能性を検討し，従来の所見，検査の組合せからだけでも，計量診断を行なえばかなりの程度まで鑑別が可能なことが明らかになった（白木）。

新らしい検査法としては Lipoprotein-X (LP-X), alkaline phosphatase (ALP) の isozyme，胆汁酸，赤血球溶血試験などが検討された。LP-X は先天性胆道閉鎖症では常に陽性であり，新生児肝炎でも時に陽性となるが，これらは半定量法を行なえば判別しうることがわかった（鈴木）。

また LP-X の簡便法を考案し，これが乳児期閉塞型黄疸早期発見のためのスクリーニングに応用できる可能性が考えられ，今後更に検討することとなった。

血清 ALP は乳児閉塞型黄疸で上昇するが，その isozyme を測定し，その鑑別診断上の意義を検討した（本名）。現在のところ未だ結論に達していないが，予後，経過の判定に使える可能性が示唆された。

血清および十二指腸液の胆汁酸をガスクロマトグラフィーにより分析(小田原，松平)，松平は胆汁酸パターンおよびその推移に両疾患で差を認めたが，これが臨床的に有用か否か次年度以降更に追求することとなった。また臨床検査，組織像と相関の見られるものがあり，その意味での有用性が検討された（小田原）。

最近開発された coil planet centrifuge (CPC) 法による赤血球溶血試験の臨床的意義につき予備的な検討を行なったが，乳児閉塞型黄疸の経過観察に有用である可能性が得られ，次年度以降も検討を行うこととなった（白木，小林，鈴木）。またこれら疾患で著明に上昇する α-fetoprotein の臨床的意義について免疫学的な検討が加えられた（吉野）。

新生児肝炎その他乳児肝障害の病因としてのウイルスに関し，尿の培養ではサイトメガロウイルスが高率に陽性であった(南谷)。しかしこれら陽性症例は臨床的，病理組織学的には狭義の新生児肝炎とは異なっていた（白木）。また志方は新生児肝炎（巨細胞性肝炎を呈したもの）の組織について Orcein 染色を行なったが全例陰性であり，従って本症におけるB型肝炎ウイルスの関与は

無いものと推定された。現在の段階でウイルス学的にはサイトメガロウイルスを除くと何等かの関係が示唆されたものは無かった。

2) 管理基準に関する基礎的検討

先天性胆道閉鎖症の予後を改善する第1因子は早期手術であるが，術後の予後に関し大きな意義を有する合併症の内，最も重要なのは上行性胆管炎および門脈圧亢進であることが確認された。これら合併症についての基礎的検討がなされ(大井)，上行性胆管炎の早期診断について症例の分析からその診断基準が提案された(小林)。これらを基礎として先天性胆道閉鎖症患児の全体的管理基準案が試作された(沢口)。

III. 研究成果

乳児閉塞型黄疸の早期診断には，先天性胆道閉鎖症と肝内胆汁うっ滞の鑑別と共に，それ以前にこれら疾患全体の早期発見が必須であることが明確化された。早期鑑別診断にはコンピューター利用による分析に基ずき，判別関数による計量診断がかなり有用であることが明らかになった。また新らしい検査法が幾つか検討されたが，それらの中で LP-X の判定量法が最も良い結果を示すことが明らかにされた。また LP-X の簡易検査法が早期発見のためのスクリーニングに応用し得る可能性が示唆された。この方法を含め，次年度以降，先天性代謝異常スクリーニングにおけるガスリー法に匹敵すべき方法の開発にも力を注ぐ予定である。

次に乳児閉塞型黄疸患児管理上の問題点が明らかにされ，これに対する管理基準設定のための基礎的事項に関する検討が行なわれた。これを基礎として次年度以降具体的な管理基準設定の作業に入る予定である。

先天性胆道閉鎖症と新生児肝炎の判別関数による計量診断

東京大学医学部小児科　白木和夫　桜井迪朗

I. 目　的

乳児の閉塞型黄疸の鑑別のうち最も臨床的に問題とされているのは，先天性胆道閉鎖症（以下ＢＡと略）と新生児肝炎（ＮＨと略）である。現在東大小児科では，ＢＡを疑った症例には1回から3回の Melzer-Lyon 法による胆汁採取を行ない，その色調によって臨床診断を下しているが，過去14年間のＮＨの症例42例のうち，7例が臨床的にＢＡを否定し切れず試験開腹を行なわざるを得なかった。また，最近さまざまの新しい鑑別法が模索されているが，決定的といえるものはまだ発見されていない。

われわれは，東大小児科の症例をもとに，簡単に，迅速に，より正確に両疾患の鑑別が可能な計量診断法を開発する目的で本研究を行なった。

II. 方　法

1964年から1977年までに東大小児科に入院した BA 43例，NH 42例につき諸データを検討し，判別関数による計量診断を試みた。

判別関数は，Beyes 定理や尤度法と異なり相互の独立性が不十分な多変数によっても取りあつかいが可能であり，疾病の症状や検査データといった互いに従属した関係のあると思われる変数をそのまま線型結合の形で式にしてしまう点で支障がないことが実用上有利な点と思われた。

以下の手順で検討した。

① 個々の症例について項目にわたるデータを集め，欠測値の多いもの，一見して全く差のないものをとりのぞいた。

② 残る26変数で変数増加型重回帰分析を行ない6変数をえらんだ。

③ 変数増減型重回帰分析により変数とし，欠測値が多いが有意差のある血液型因子を加味して，

④ 上の5変数と，血液型因子を加味した6変数の両方で判別を行なった。

III. 結　果

1) 6変数による判別

変数は，性別，栄養，血液型Ｂ型，便の色についてのアナムネーゼ，直接ビリルビン値，便のシュミット反応である。変数の状態を数字に変換して判別する。判別係

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

乳児期には閉塞型黄疸を呈する疾患が稀でないが,その鑑別診断は必ずしも容易で無い。その代表的疾患は先天性胆道閉鎖症と新生児肝炎とであるが,特に前者は従来極めて予後が悪く,救命し得るのは10%以下であった。近年その手術法,術後管理の改善により治癒率ほやや向上しつつあるが,更に多くの患者を救う為には早期診断,早期手術(生後60日以内)が必須であることが明らかになってきた。更に本症の治療は手術によって終るものではなく,術後も合併症により死亡する例が極めて多いのでその管理が重要である。

一方,先天性胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞を来たす疾患で最も多い新生児肝炎はその病因も不明であり,その治療法も確立されておらず,およそ 10%程度が肝硬変その他不幸な転帰をとる。

以上のような現況より見て,これら疾患の早期診断法の開発と,管理基準の設定が急務であり,次のごとき研究計画に従って研究を進めた。