

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

分担研究者	東京大学小児科	白	木	和	夫
研究協力者	東京大学小児外科	本	名	敏	郎
	筑波大学小児外科	沢	口	重	徳
	東北大学小児科	田	沢	雄	作
	東北大学第2外科	大	井	龍	司
	自治医科大学小児科	岡	庭	真	理子
	日本大学病理	志	方	俊	夫
	国立小児病院内科	小	林	昭	夫
	順天堂大学小児科	入	戸	野	博
	帝京大学小児科	吉	野	加	津哉
	都立駒込病院感染症科	南	谷	幹	夫

総括研究報告

研究目的

乳児期早期に閉塞型黄疸を呈する疾患には先天性胆道閉鎖症、新生児肝炎その他多くの疾患がある。先天性胆道閉鎖症は出生数1万人に対し約1例の割合で発生し、ほぼ同数のその他閉塞型黄疸と合せるとほぼ5,000人に1例の患児が発生している。この内、先天性胆道閉鎖症は生後約60日以内に手術しないと予後が極めて悪くなるが、他の肝内胆汁うっ滞との鑑別が困難なことがあり、しばしば診断、手術が遅れる傾向がある。本研究の目的の1つはこの早期診断法の開発である。

これら疾患の治療には未だ問題が多く、特に先天性胆道閉鎖症では手術のみでは必ずしも治癒は望めず、術前術後の管理如何が予後に多大の影響を与える。しかしながらこれの管理基準は未だ確立されておらず、各研究者の経験に基づいて行なわれているのが現状であるので、現在の時点における管理基準を設定して、この面での発展を促進しようとするのが第2の目的である。

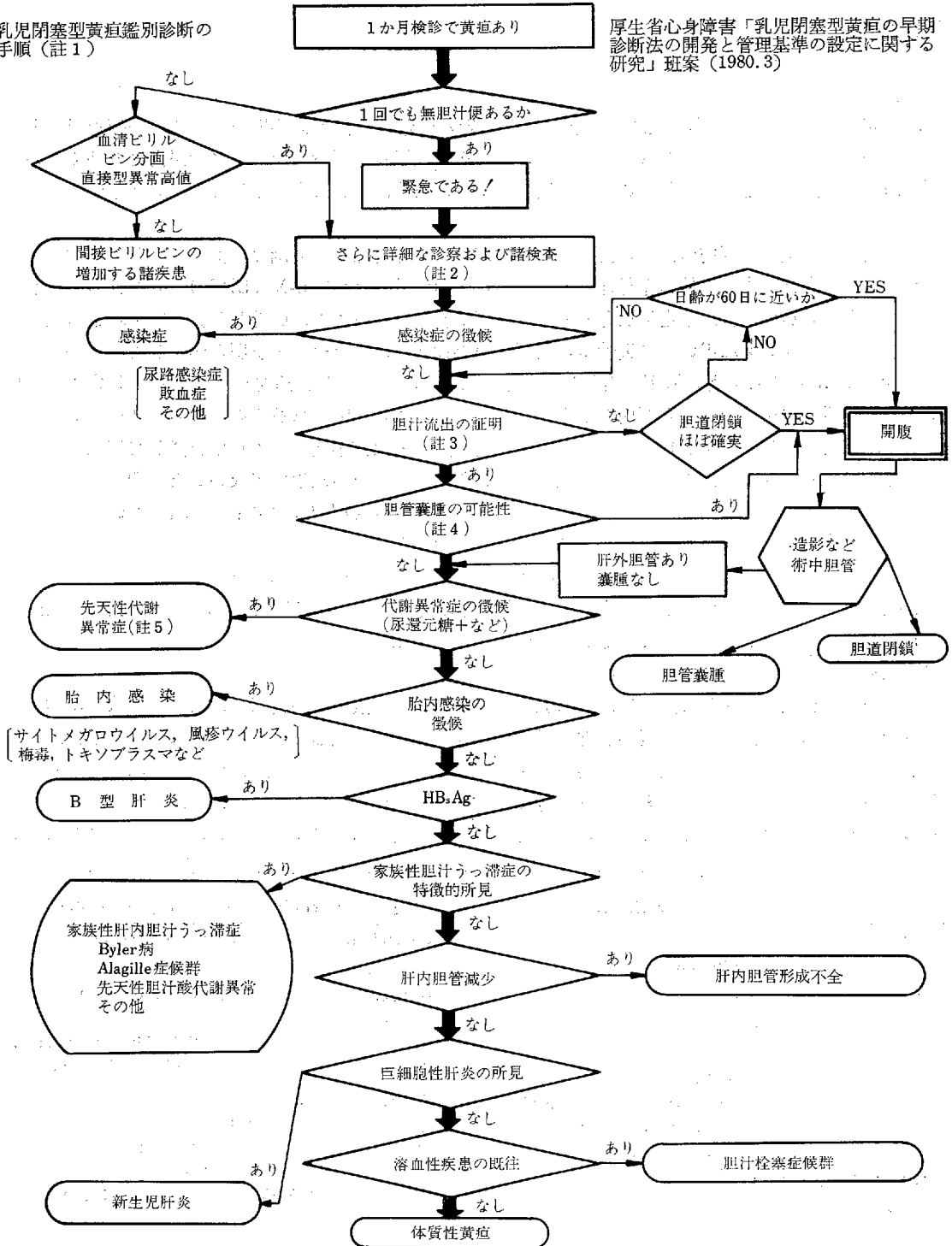
研究計画

早期診断に関し、一般に乳児閉塞型黄疸そのものの発見が遅れ、また鑑別診断も遅れる傾向があり、これが予後を悪くする大きな因子となっていることが明らかになってきたので、まず小児の診療に当るすべての医師を対象としての「乳児閉塞型黄疸鑑別診断の手順」を作成することとした。次いで専門的な立場から肝外性閉塞と肝内胆汁うっ滞の鑑別のための検査法を検討した。

管理基準については、関係する諸因子を分析検討し、これに基づきとくに胆道閉鎖症においてその管理の適否が予後に重大な影響を与えることが明らかとなったので、本症を中心として管理基準案を検討作成することとした。

乳児閉塞型黄疸鑑別診断の
手順（註1）

厚生省心身障害「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」班案（1980.3）



註 1: 収束点の疾患名は必ずしも確定診断ではない。原則として生後1カ月前後で気付かれた黄疸を対象とする。
 註 2: 血液生化学, 血算, 検尿および尿培養, 検便および便中ビリルビン反応, 胆汁酸, HBsAg (患児および母), 血液型, CRP, その他
 註 3: 十二指腸チューブ, 便中ビリルビン反応, 放射性同位元素による検査, リポプロテインX, 肝生検, 計量診断, その他
 註 4: 十二指腸チューブ走行異常, 十二指腸造影, 超音波検査, 点滴静注胆管造影, CT, 触診, その他
 註 5: ガラクトース血症, チロジン症, 遺伝性果糖不耐症, α₁-アンチトリプシン欠損症, その他

研究成果

1) 早期診断に関して

a 乳児閉塞型黄疸鑑別診断の手順

昭和53年度の岡庭の試案を元に検討を加え、一般の小児科医および小児を診療する医師を対象としての鑑別診断の手順を作製した(図1)。これに従えば乳児閉塞型黄疸の診療経験があまり多くない医師であっても適切な処置がとれ、これらの疾患の予後の改善に大いに寄与することが期待される。

b 鑑別診断法の検討

先天性胆道閉鎖症と肝内胆汁うっ滞との鑑別は症例によってはかなり困難である。これらの鑑別診断を目的として各種検査法の検討を行なった。田沢らは血清 lipoprotein-X (LP-X) がこれらの鑑別に役立つことを確かめ、特に半定量法を導入して鑑別精度を上げることに成功した。更にこれを新生児期黄疸のスクリーニングに用い、先天性胆道閉鎖症の早期診断に役立つことを明らかにした。本名らは α -fetoprotein による両者の鑑別を検討し、乳児期における正常範囲を確立したが、従来報告された程には鑑別診断に有用でないことが明らかとなった。しかしこれが閉塞型黄疸の早期スクリーニング検査としては意義があることが明らかとなった。胆汁酸に関しては前年度、前々年度を通じて田沢、岡庭、入戸野らにより検討が加えられたが、鑑別診断という意味では有力な手段でないことが明らかとなった。そこで今年度入戸野らは内因性胆汁酸負荷の目的で MCT 乳を投与し、この前後における血中グリコール酸の変動を検査し、両疾患に差があることを見出した。

一般的所見、検査からの計量診断として昨年度までにコンピューターによる解析で表1、2に示すごとき項目、判別関数を得ているが(白木、桜井)、その後の症例に適用した結果、極めて良い診断適中率を示し、実用に供し得るものであることが明らかとなった。

2) 管理基準に関して

乳児閉塞型黄疸を呈する疾患の内、特に先天性胆道閉鎖症は近年手術術式の改良により次第に治癒率が改善しつつあるが、術前、術後の管理が予後に大きな影響を与えることが明らかになってきた。一つは手術時期であるが、これに関しては前述の「鑑別診断の手順」が普及すればかなりの改善が期待できる。術後の予後に関係する最大の問題は上行性胆管炎と門脈圧亢進症とであり、これに関し小林ら、大井らにより検討が加えられた。これらの結果をもとに前年度沢口らにより作成された管理基準を検討し、図2のごとき「胆道閉鎖症児の管理基準案」を設定した。胆道閉鎖症児の治療、管理は現在まで各研究

表1 Scoring of the variables.

Sex=	1...Male 2...Female
Feeding=	0...Artificial 1...Mixed 2...Breast
Color of stool=	0...Always acholic 1...Yellow in neonatal period 2...Sometimes acholic 3...Always yellow
Schmidt's test of stool=	1...- 2...± 3...+
Serum direct bilirubin level=	(mg/dl)

表2 Discriminant function (5 variables).

Coefficient	Score of variables
0.04428	× Sex
-0.03245	× Color of stool
0.02130	× Feeding
-0.04284	× Schmidt's test of stool
+0.00289	× S-direct bilirubin
Discriminant value	Y
BA	$-0.02 < Y$
NH	$Y < -0.03$
Mahalanobis D-square	= 13,38804
F(5.79)	= 54,14955

者個々の経験にもとずいて、それぞれ独自の方法で行なわれてきたが、この案はそれらの中での共通点と思われるものを結んだものであり、現在の時点での平均的管理基準案と見做し得るものと考えられる。これを出発点として今後本症の治療、管理の更なる改善が期待される。

2)その他

本研究を通じて各班員の一致した意見は、乳児閉塞型黄疸をめぐっての多くの問題を解決し、これらの患児の治療の改善をはかるには、現在未だ不明である病因を解明することが第一であるということであった。従って本課題に関する基礎的な問題として、各個研究で α -fetoprotein (吉野ら)、サイトメガロウイルス (南谷)、肝炎ウイルス (志方、白木)、銅 (大井ら)、リトコール酸 (沢口、本名、入野野ら) などの病因論的意義が検討されたが、最終的な結論を得るに至らず、今後この面でのチーム研究が必要であることが確認された。

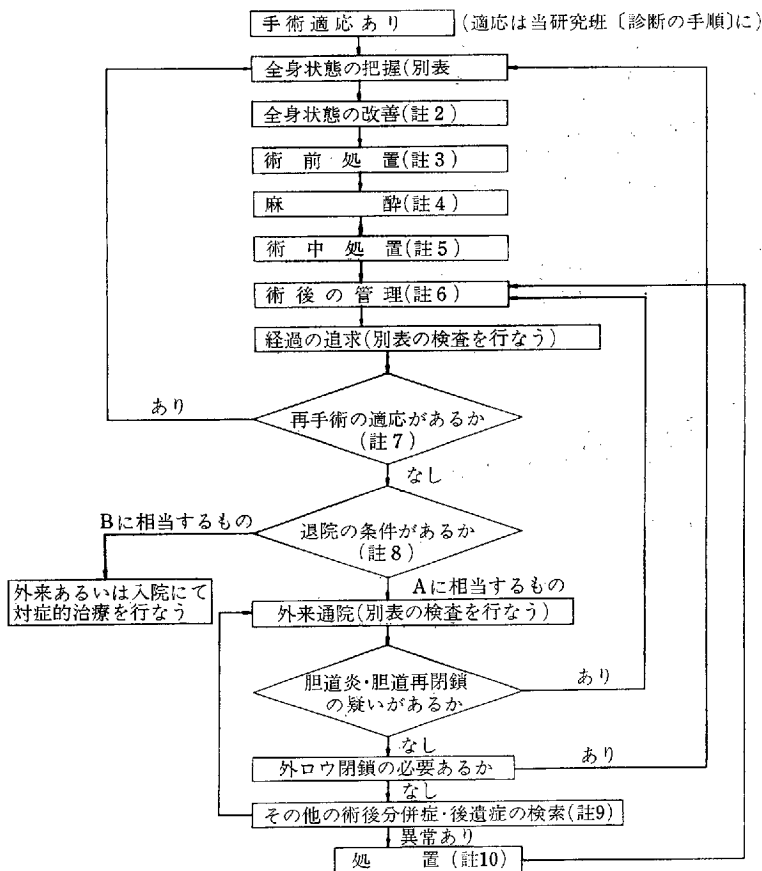


図2 胆道閉鎖症児の管理基準(註1)
(乳児閉塞型黄疸の早期診断法の開発及び管理基準の設定に関する研究班案)

註

- 註1. 手術時、日令40～60日のものを主たる対象とする。
- 註2. ① 貧血あればHb 10 g/dl を目標に輸血を行なう。
② 低蛋白血症があれば血清アルブミン値 3 g/dl を目標に血漿蛋白製剤の輸液などを行なう。
③ 出血性素因に対してはビタミンKを投与する。
④ その他の合併症があればそれに対する処置。

- 註 3. ① 2日前より KM 1g/日 分2にて経口投与する。
 ② 12時間前より経口を禁じ、ソリタ T₃ 又はそれに準ずる輸液を行なう。
 ③ 当日輸液をソリタ T₃ 又はそれに準ずるものとしセファロスポリン系又は合成ペニシリン系及びアミノグリコンド系抗生剤等を筋注ないし静注で投与する。
- 註 4. ① フローセンは避ける。
- 註 5. ① 胆汁採取
 ② 肝生検
 ③ 胆道造影
 ④ 門脈圧測定
- 註 6. ① 術後1週間は禁食。
 検査は別表の項目とその他に次のものを行なう。
 外ロウ胆汁の量、細菌、ビリルビン、胆汁酸など。
 ② 処置
 a) 抗生剤、術後1週間以上セファロスポリン系又は合成ペニシリン系とアミノグリコンド系の静注をする。
 上行性胆道炎の徴候がなければ合成ペニシリン系経口投与1年程度
 b) 利胆剤・ステロイド：副作用を考慮して慎重に投与することがある。
 c) 脂溶性ビタミン：ビタミンA・D・E・Kを必要に応じ投与する。
- 註 7. 胆汁流出が全くないかあるいは一旦流出したものが停止したときは再手術の適応がある。
- 註 8. A. 術後経過良好のもの、すなわち次の3項目をみたすもの。
 ① 胆汁流出が良好であり安定している。
 ② 発熱がなく、CRP、血沈値、白血球数、白血球像に異常を認めない状態が1カ月程度つづいているとき。
 ③ その他の重大な異常を認めないこと。
 B. 反復手術にかかわらず胆汁排出を認めず回復の望めないもの。
- 註 9. ① 食道造影（1～2回/年）
 ② 食道内視鏡（1～2回/年）
 ③ 肝生検（必要に応じ）
 ④ RI（必要に応じ）
 ⑤ その他（術後イレウスなど）
- 註10. ① 静脈瘤破裂：保存的療法あるいは緊急手術。
 ② 門脈圧亢進症：シャント手術、食道離断術など。
 ③ 肝不全、術後イレウスなど：それぞれに応じた処置

検査項目表

◎必ず行なうべきもの

	術前	術後入院中	退院後
I. 血液			
CBC 網状赤血球	◎	◎	◎
血小板	◎	◎	◎
PT, PTT	◎	◎	◎
出血, 凝固時間	◎		
赤沈	○	◎	◎
HBs 抗原	◎		◎
STS	◎		
CRP	○	◎	◎
血清蛋白分画	◎	○	◎
TTT>ZTT>CCF	○	○	○
GOT, GPT	◎	◎	◎
LDH	○	○	○
AL-P	◎	◎	◎
LAP	◎	○	○
γ-GTP	◎	◎	◎
総コレステロール	◎	○	○
LP-X	◎	○	○
AFP	○	○	○
ビリルビン (総, 直接)	◎	◎	◎
総胆汁酸	○	○	○
尿素窒素	◎	○	○
クレアチニン	◎		
Na, K, Cl	◎	◎	
Ca, P	◎		◎
血糖 (空腹時)	○		
血液型	◎		
II. 尿			
ビリルビン	◎	◎	◎
ウロビリノーゲン	◎	◎	◎
還元糖	◎		
III. 便			
ビリルビン (シュミット反応イクトテスト)	◎	◎	○
潜血	◎	◎	◎
IV. レ線検査			
胸部	◎	◎	
手関節	○		◎
V. ECG	◎		



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



研究目的

乳児期早期に閉塞型黄疸を呈する疾患には先天性胆道閉鎖症, 新生児肝炎その他多くの疾患がある。先天性胆道閉鎖症は出生数 1 万人に対し約 1 例の割合で発生し, ほぼ同数のその他閉塞型黄疸と合せるとほぼ 5,000 人に 1 例の患児が発生している。この内, 先天性胆道閉鎖症は生後約 60 日以内に手術しないと予後が極めて悪くなるが, 他の肝内胆汁うっ滞との鑑別が困難なことがあり, しばしば診断, 手術が遅れる傾向がある。本研究の目的の 1 つはこの早期診断法の開発である。

これら疾患の治療には未だ問題が多く, 特に先天性胆道閉鎖症では手術のみでは必ずしも治癒は望めず, 術前術後の管理如何が予後に多大の影響を与える。しかしながらこの管理基準は未だ確立されておらず, 各研究者の経験に基づいて行なわれているのが現状であるので, 現在の時点における管理基準を設定して, この面での発展を促進しようとするのが第 2 の目的である。