

先天性胆道閉鎖症のマススクリーニング開発に関する研究
—胆道閉鎖症のマススクリーニングへの展望—

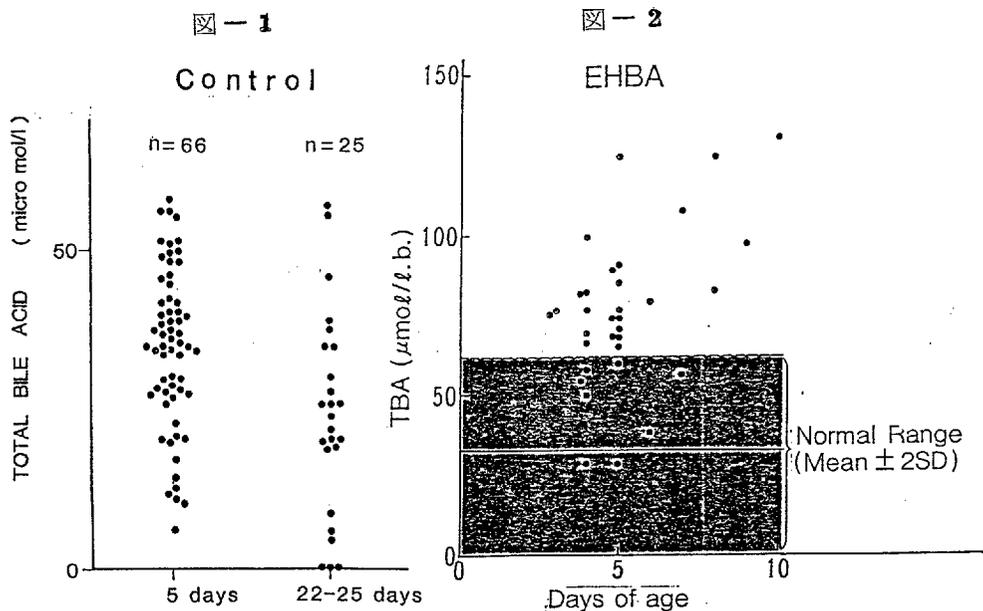
自治医科大学小児科 鴨下重彦
自治医科大学小児科 松井 陽

(研究目的) 胆道閉鎖症(以下「本症」)に対する肝門部空腸吻合術は、いわゆる吻合不能型の本症における予後を著しく改善した。最近の報告によれば生後60日以内に手術された症例の70%で黄疸が消失し5年以上生存できるという。にもかかわらず本症の10年生存率は約39%であり、理想とは程遠いのが現状である。その最大の理由は生後60日以内に手術が行なわれていないことにあると考えられ、早期発見のためのスクリーニングシステムの必要性が強調されてきた。最近Sasakiは乾燥血液ろ紙に吸着した血清グリココール酸あるいは総ケノデオキシコール酸を測定するためのラジオオイムノアッセイ法を発表し、先天性代謝異常症のマススクリーニングシステムを利用することを提案した。しかしその方法では、主として感度が不良なために false-negative が多数発生するので、マススクリーニングには不相当と考えられる。私どもは乾燥血液ろ紙から胆汁酸を抽出し、酵素蛍光法で定量する方法を考案して、本法が再現性、感度ともにすぐれていることを報告した。本研究は血中総胆汁酸を定量することによって本症をマススクリーニングする場合、その検査をすべき時期と有効性とを明らかにする目的で行なわれた。

(対象および方法) 1983年10月から1984年7月までの間にアンケートを通して紹介された本症38例を対象とした。本症の診断は全て開腹により確認されていた。患児の乾燥血液ろ紙は、先天性代謝異常症をマススクリーニングの目的で採取され、検査終了後検査センターに保存されていたものを回収してもちいた。採血は33例では生後3~10日以内に、残り5例では生後11~30日までの間に行なわれていた。一方、対照として自治医科大学産科で出生した生後5日の正常児66例、および茨城県立中央病院小児科を1カ月健診の目的で受診した生後22~25日の正常児25例から採取した乾燥血液ろ紙をもちいた。

患児および対照児の乾燥血液ろ紙をパンチしてできた直径3mmのディスク2枚に、メタノール1ml中で30分間超音波をかけた後、メタノールを60°Cに60分間加温して胆汁酸を抽出した。ディスク2片を取り除いてからメタノールを蒸発乾固し、その残渣を生理食塩水0.1ml、トリス塩酸バッファ(pH 9) 2.4mlに溶解した。以後は酵素蛍光法血清胆汁酸測定キット(ネオステログノスト-3 α 、Nyegaard & A/S, Oslo, Norway)をもちいて血中総胆汁酸の定量を行なった。蛍光分光光度計はRF-510(島津製作所、京都)を使用した。血中総胆汁酸(以下TBA)値は全血11中の胆汁酸マイクロモル数として表示された。本法のC.V.値は8.2%(n=5)であった。

(結果) 対照群のTBA値は、生後5日目で 32.9 ± 14.7 (平均 \pm 標準偏差) $\mu\text{mol/l}$ 、生後22~25日で $24.3 \pm 15.9 \mu\text{mol/l}$ であり両者間に有意差はなかった(図-1)。生後10日以内の本症患児33例でのTBA値は $75.9 \pm 24.0 \mu\text{mol/l}$ で生後5日の対照に比べて平均値の有意な上昇を認めた。また生後11日目以降の本症患児5例のうち4例は統計学的処理はできないもの明らかにTBAの高値を呈した(図-2)。



(考案) 表-1はカットオフレベルを TBA値 $58.0\mu\text{mol}/\text{l}$ とした場合における、スクリーニングの感度 (sensitivity)、特異性 (specificity)、その他の指数を示したものである。本症の頻度は出生児1万人に1人とされていることおよびわが国の1980年代における年間出生数が約150万であることから、毎年150人の患児が発生すると推定される。今回の研究では本症患児33人のうち27人が陽性であったので、感度 (sensitivity)は81.8%である。特異性 (specificity)は true negative数をfalse positive数と true negative数の和で除した値で表わされこの場合は98.5%である。マススクリーニングで検査結果が陽性の場合にその児は再検査 (リコール)の対象となるが、このリコール率 (recall rate)は1.5%である。有効性 (efficiency)は true positive数と true negative数の和を対象総数で除したもので、この場合は98.5%と推定される (表-1)。

表-2はこうしたスクリーニングの指数を、TBA値のカットオフレベルごとに示したものである。一般にマススクリーニングではfalse negativeを最小限度にとどめるべきであるが、そのためにカットオフレベルを正常側に近づけるとリコール率が大となってcost-benefit performanceの低下を招く。マススクリーニングにおけるリコール率は本来1%程度におさえるべきとされているので、この場合のカットオフレベルとしてはTBA値 $58.0\mu\text{mol}/\text{l}$ が適当と考えられる。このカットオフレベルをもちいて本症のマススクリーニングを行なったとすると、患児の発見率 (case-finding rate)は0.008% ($122/1500000$)と考えられる。これに対し現状の population screeningの場合の早期発見率は、生後2カ月以内に手術が行なわれているのは患児全体の32%であるので、0.003% ($150 \times 0.32 / 1500000$)と推定される。このことは生後5~7日に本症のマススクリーニングを行なうことの有用性を示唆している。

本研究では方法論として酵素蛍光法をもちいることにより、Sasaki³⁾のラジオイムノアッセイ法に比べて感度を上げることに成功した。しかしながらその感度も88%で、false-negativeを回避することはできなかった。このことは本症の中に late-onsetの症例が存在することに帰因するもの

と思われる。一方、図-2におけるTBA値の推移から、生後3週ないし1カ月の時期に本症のスクリーニングを行えば全例が陽性となることは明らかである。もちろんそのためには新規にマススクリーニングシステムを確立しなければならないが、たとえば乳児ビタミンK欠乏性出血症のスクリーニングと共役させることが今後必要である。

表-1 Sensitivity, specificity, and other indices of screening when a cut-off level is 58 $\mu\text{mol/l}$

Screening test	Biliary atresia		All babies
	+	-	
+	128	22725	22853
-	22	1477125	1477147
All babies	150	1499850	1500000
Sensitivity	128/150(27/33)X100=81.8%		
Specificity	1477125/1499850X100=98.5%		
Predictive value of positive	128/22853X100=0.56%		
Efficiency	128+1477125/1500000X100=98.5%		
Children for referral	22853/1500000X100=1.5%		

表-2

Indices for screening at various cut-off levels	Cut-off level ($\mu\text{mol/l}$)			
	62	58	54	50
Sensitivity(%)	75.8	81.8	87.9	90.9
False-negative(/150)	(0)	22725	90900	204525
False-positive(/1500000)	(100)	98.5	93.9	86.4
Specificity(%)	0.008	1.5	6.1	13.6
Test-positive(referral)(%)	(100)	0.56	0.15	0.07
Predictive value of positive(%)	(100)	98.5	93.9	86.4
Efficiency(%)	(100)	98.5	93.9	86.4

(結論) 胆道閉鎖症のマススクリーニングを乾燥ろ紙血中総胆汁酸測定により生後5~7日に行なった場合、感度は81.8%、特異性、有効性は98.5%であった。この場合のカットオフレベルとして血中総胆汁酸値58.0 $\mu\text{mol/l}$ が適当と考えられた。さらに感度を向上させるためには生後3週から1カ月の時期にスクリーニングを行なう必要があると推定された。

(文献)

- 1) 葛西森夫：先天性胆道閉塞症の外科的治療、日外会誌 (1983) 84 : 741-743.
- 2) 秋山 洋他：先天性胆道閉鎖症術後10歳以上に達した症例の検討、第21回日本小児外科学会総会、1984. 6. 東京。
- 3) Sasaki, H.: Development of bile acid metabolism in neonates during neonatal period Part 2: Mass screening of congenital biliary atresia by radioimmunoassay using dried blood spot, Acta Paediatr Jpn (1984) 26:161-168.
- 4) 松井 陽他：酵素蛍光法による乾燥血液ろ紙中の総胆汁酸定量法、肝臓 (1983) 24 : 1454.
- 5) Matsui, A., Fujimoto, T., and Takazawa, Y. et al.: Serum bile acid levels in patients with extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatities during the first ten days, J. Pediatr (1985) (in press).
- 6) 茨城県立病院医学雑誌 (1984) 2 : 257-263.



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)

胆道閉鎖症(以下「本症」)に対する肝門部空腸吻合術は、いわゆる吻合不能型の本症における予後を著しく改善した。最近の報告によれば生後 60 日以内に手術された症例の 70%で黄疸が消失し 5 年以上生存できるという。

にもかかわらず本症の 10 年生存率は 39%であり、理想とは程遠いのが現状である。その最大の理由は生後 60 日以内に手術が行なわれていないことにあると考えられ、早期発見のためのスクリーニングシステムの必要性が強調されてきた。最近 Sasaki は乾燥血液ろ紙に吸着した血清グリココール酸あるいは総ケノデオキシコール酸を測定するためのラジオイムノアッセイ法を発表し、先天性代謝異常症のマススクリーニングシステムを利用することを提案した。しかしその方法では、主として感度が不良なために false-negative が多数発生するので、マススクリーニングには不適當と考えられる。私どもは乾燥血液ろ紙から胆汁酸を抽出し、酵素蛍光法で定量する方法を考案して、本法が再現性、感度ともにすぐれていることを報告した。本研究は血中総胆汁酸を定量することによって本症をマススクリーニングする場合、その検査をすべき時期と有効性とを明らかにする目的で行なわれた。