胆道閉鎖症のマススクリーニング

松井　陽、笠野保夫
（自治医科大学小児科）

研　究　目　的

胆道閉鎖症は出生児１万人に１人の頻度で発生する稀な疾患であるが、難治性であるが故に小児肝疾患の中でもっとも重要なものの１つに数えられている。本症に対する治療法として肝門部空腸吻合術（葛西）[1]が普及したことにより、いわゆる吻合不能型の予後は著しく改善された。すなわち、生後60日以内にこの手術を受けることができれば、約70％の患児は黄疸のない状態で５年以上生存できる[2]という。にもかかわらず本症患児の術後10年生存率は39％[3]であり、はなはだ不満足な現状である。本症においては生後60日を過ぎる頃には肝硬変が次第に進行していき、遅くなればなる程手術の成功率（＝黄疸の消失率）が低くなる。そこで本症患児を早期発見することの重要性が長年にわたって強調されてきた。その方法の１つとして新生児マススクリーニングが提唱されている[4]が、このマススクリーニングがどの程度有効であるかについてのデータはなかった。本研究は胆道閉鎖症に対して新生児マススクリーニングを適用したと仮定して、その場合の検査の感度、特異性、有効性を評価する目的で行われた。

研　究　方　法

1983年10月から1984年 7月までに61名の胆道閉鎖症患児がアンケートに対する回答の形で紹介された。本症の診断はすべて開腹によって確定されていた。うち44名については異常な黄疸または灰白色便の出現した日齢および手術の行われた日齢が報告された。さらに38名の乾燥血液ろ紙が先天性代謝異常マススクリーニングセンターから回収された。正常対照として自治医科大学産科で出生しガスリー検査のために採血をうけた生後５日の新生児66名、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ヘパプラスチンテストのために足底から採血をうけた生後22～25日の新生児25名をもちいた。

患者および正常対照の乾燥血液ろ紙を直径３mmにパンチし、このディスク２片を入れた試験管に１mlのメタノールを加え、30分間超音波をかけた。さらに試験管を60℃の恒温槽に入れ、60分間放置して胆汁酸を抽出した。この胆汁酸は酵素蛍光法によって定量され、全血１リットルあたりの総胆汁酸マイクロモル数で表示された。[5] 再現性の指標として変動係数をもとめたところ、8.2％（n＝5）であった。統計学的検定にはティ検定をもちいた。

結　　果

生後５日の新生児における血中総胆汁酸（以下TBA）値は32.9±14.7 μmol/L（mean±S.D.）で正常域の上限は62.3 μmol/L と考えられた。生後22～25日でのTBA 値は24.3±15.9 μmol/L、正常域の上限は56.1 μmol/L で、２種類の対照間でTBA 値の平均に統計学的有意差はなかった（図－１）。胆道閉鎖症の患児でのTBA 値は、生後10日以前で75.9±24.0 μmol/Lとなり対照に比べて有意に上昇していた（$p<0.001$）。[6]

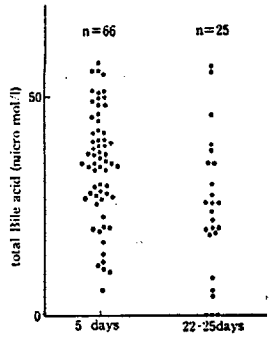

図1 control

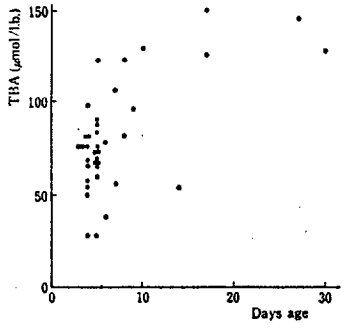

図2 EHBA

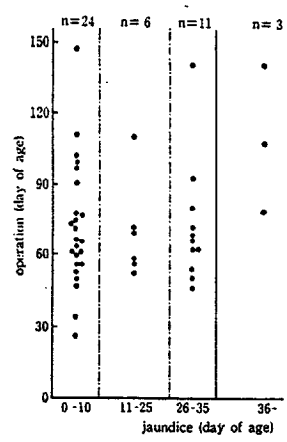

図3 jaundice-operation

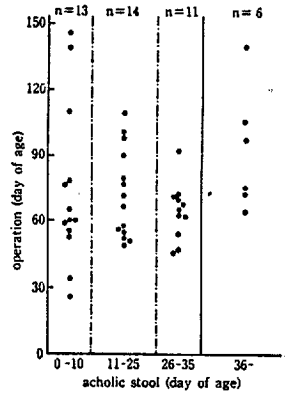

図4 acholic stool-operation

表1 Sensitivity, specificity, and other indices of screening when a cut-off level is 54 μmol/l

screening test	biliary atresia +	biliary atresia −	all babies
+	132	90900	91032
−	18	1408950	1408968
all babies	150	1499850	1500000

sensitivity	132/150 (29/33) × 100 = 87.9%
specificity	1408950/1499850 (62/66) × 100 = 93.9%
predictive value of positive	132/91032 × 100 = 0.15%
efficiency	132 + 1408950/1500000 × 100 = 93.9%
children for referral	91032/1500000 × 100 = 6.1%

表2 Indices for screening at various cut-off levels

cut-off level (μmol/l)	62	58	54	50
sensitivity (%)	75.8(25/33)	81.8(27/33)	87.9(29/33)	90.9(30/33)
false-negative (/150)	36	27	18	14
specificity (%)	(100)	98.5(65/66)	93.9(62/66)	86.4(57/66)
false positive (/1499850)	(0)	22725	90900	204525
test-positive (referral) (%)	0.008	1.5	6.1	13.6
predictive value of positive (%)	(100)	0.56	0.15	0.07
efficiency (%)	(100)	98.5	93.9	86.4

生後11日から1ヵ月までの患児5名のうち4名は対照に比べて明らかに高いTBA 値を呈した（図－2）。

次に異常な黄疸または灰白色便に気づかれた日齢および肝門部空腸吻合術の行なわれた日齢の明らかな胆道閉鎖症の患児44名について検討した。これによると生後35日までに41名（94%）の患児で異常な黄疸が両親または医師によって発見されていた（図－3）。また灰白色便も38名（87%）の患児で指摘されている（図－4）。にもかかわらず生後60日以内に手術をうけることのできた者は14名（32%）にすぎなかった。

考　　案

胆道閉鎖症患児における生後10日以前でのTBA 値の分布をもとにして、ガスリー検査用の乾燥血液ろ紙をもちいて本症のマススクリーニングを行なったと仮定した場合の、検査の有効性を検討した。表－1はTBA 値のカットオフレベルを54.0 μmol/Lとした場合の検査の感度(sensitivity)、特異性（specificity)およびその他の指標を示したものである。胆道閉鎖症は出生児1万人に1人の頻度で発生するとされている。[7] 1980年代に入ってわが国では毎年150 万人が出生しているので、[8] 1年あたり150 人の患児が発生するものと期待される。33名の胆道閉鎖症患児のうちTBA 値が54.0 μmol/Lをこえた者は29名であったので、1年では132 人がスクリーニング検査の結果、真陽性となるであろう。したがって検査の感度は87.9%となる。特異性は真陰性数と偽陽性数の和に対する前者の比率と定義される。生後5日の対照新生児66名のうち62名が54.0 μmol/L未満であったので、1年間では患者を除いた1,499,850 人のうち1,408,950 人が真陰性となるものと推定され。この場合の特異性は93.9%である。有効性（efficiency）は真陽性数と真陰性数の和の被検者総数に対する比率であるが、この場合は93.9%となった。

表－2はカットオフレベルを変えたときの検査の有効性に関する指標を、同様に計算した結果をあらわしたものである。これをみると、特異性を上げれば感度が失われることがわかる。スクリーニング検査においては偽陰性はできるだけさけたいが、かといってカットオフレベルを低くすれば検査にかかる費用がかさんでしまう。このような観点からカットオフレベルとしてTBA 値54.0 μmol/L がもっとも適当と考えられた。

患者発見率をスクリーニングで発見された患者数の被検者総数に対する比率と定義すると、このスクリーニングにおける患者発見率は0.009 %（132/1,500,000)であった。一方、アンケートの結果から、胆道閉鎖症の患児のうち生後60日以内に手術をうけることのできた者は、この1～2年でもわずかに32%にすぎないことがわかった。したがって、胆道閉鎖症の発見を第一線の小児科医、産科医に依存している現状での早期発見率（患者が生後60日以内に手術される率）は0.003 %と考えられる（150x0.32/1,500,000）。すなわち、ガスリー検査用の乾燥血液ろ紙から総胆汁酸を定量することにより胆道閉鎖症のマススクリーニングを行なった場合には、現状に比べて3倍の効率で患者を早期発見できるものと期待される。[7]

一方、新生児マススクリーニング検査での偽陽性は90,900人で、真陽性の 132人を

加えた91,032人(6.1%)が再検の必要ありと判断されることになる。最近、先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）で再検率（recall rate)の上昇がスクリ- ニング管理上の問題となっているが、この場合の再検率はせいぜい１～２%である。したがって血中総胆汁酸定量による新生児マススクリーニングを胆道閉鎖症に応用することは、実際問題としては不可能に近いと考えられる。

そこで本症のマススクリーニングをいかなる方向に発展させていくかについて最後に述べたいと思う。第１には新生児マススクリーニングの新しい指標として、血中総胆汁酸以外のものを考案することである。先天性代謝異常症に対する新生児マススクリーニングシステムはほぼ全国的に普及したのであるから、この時の乾燥血液ろ紙が使えればこれほど便利なことはない。第２には新生児の１か月健診を利用して、遷延性黄疸から胆道閉鎖症をスクリーニングする方法が考えられる。従来もこの方法でやってきて、実際には胆道閉鎖症の早期発見がうまくいっていないという反論があると思うが、それはむしろ１か月健診を行う医師の側の本症に対する理解不足がより大きな原因と考えられる。また本症の患児でも生後１か月頃の軽度の黄疸を見つけることは必ずしも容易ではないので、便の色調を半定量的に検査するシステムを併用するとよいかもしれない。１か月健診時での遷延性黄疸、灰白色ないし淡黄色便などの臨床症状から胆道閉鎖症の疑われる児については、足底から毛細管血を採取し乾燥血液ろ紙中の総胆汁酸定量を第２次スクリーニング検査として行うことにより、本症の早期発見に役立てることができるものと著者らは考える。

文　　献

1)葛西森夫、他：先天性胆道閉鎖症の所謂手術不能例に対する新手術術式－肝門部腸吻合術　手術13:733,1959

2)葛西森夫：先天性胆道閉鎖症の外科的治療　日外科会誌84:741,1983

3)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

4)Sasaki,H.:Development of bile acid metabolism in neonates during perinatal period. Part 2: Mass screening of congenital biliary atresia by radio-immunoassay using dried blood spot. Acta Paediatr.Jap.26:161,1984

5)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24:1454,1983

6)Matsui,A.,et al.:Serum bile acid levels in patients with extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis during the first ten days of life. J.Pediatr. 107:225, 1985

7)Suzuki,,H., et al. In Cholestasis in Infancy,p.19.,ed.by Japan Medical Research Foundation,1980, University Tokyo Press, Tokyo.

8)厚生の指標31(9),p.47, 国民生活の動向, 1984, 東京

9)Matsui,A., et al. The screening of patients with extrahepatic biliary atresia by measuring total bile acids absorbed in dried blood spots. Acta Paeditr.Jap. 27:198, 1985.

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

胆道閉鎖症は出生児１万人に一人の頻度で発生する稀な疾患であるが、難治性であるが故に小児肝疾患の中でもっとも重要なものの１つに数えられている。本症に対する治療法として肝門部空腸吻合術(葛西)が普及したことにより、いわゆる吻合不能型の予後は著しく改善された.すなわち、生後 60 日以内にこの手術を受けることができれば、約 70%の患児は黄疸のない状態で 5 年以上生存できるという。にもかかわらず本症患児の術後 10 年生存率は 39%であり、はなはだ不満足な現状である.本症においては生後 80 日を過ぎる頃には肝硬変が次第に進行していき、遅くなればなる程手術の成功率(=黄疸の消失率)が低くなる.そこで本症患児を早期発見することの重要性が長年にわたって強調されてきた.その方法の１つとして新生児マススクリーニングが提唱されているが、このマススクリーニングがどの程度有効であるかについてのデータはなかった。本研究は胆道閉鎖症に対して新生児マススクリーニングを適用したと仮定して、その場合の検査の感度、特異性、有効性を評価する目的で行われた。