マススクリーニング対象疾患に関する研究

（分担研究者　　青木継稔）

# 胆道閉鎖症の新生児マススクリーニングに関する検討

松井　陽[*1]、　入戸野　博[*2]

**要約**　栃木県では８７年から５年間、乾燥ろ紙血液中の総胆汁酸を定量することにより、胆道閉鎖症を１か月健診までに発見することを目的として新生児マススクリーニングを行った。全出生児の９９．５％に当たる１０４，３０９名の新生児のうち１．１％が高胆汁酸血症と判定され、この中から７名の患児が発見された。患児はこの他に、陰性と判定された児の中に４名、検査を受けなかった中に１名認められた。検査の感度は６３％と予想よりも低く、陽性７名のうち４名は１か月健診で専門医に紹介できなかった。また生後４５日以内に肝門部空腸吻合術を受けた３例のうち２例で黄疸が消失しなかった。以上からこの方法を全国的に実施することは不可能と結論した。代替案として正常および淡黄色便の色調を母子手帳にカラー印刷し、その番号を報告する方法を提唱した。これににより母親、１か月健診担当医、助産婦、看護婦を持続的に教育し、本症の早期発見率をあげることが望ましい。

**見出し語**　マススクリーニング、胆道閉鎖症、総胆汁酸、乾燥ろ紙血液

**緒言**　胆道閉鎖症は原因不明の炎症によって肝内外の胆管が進行性に閉塞する疾患である。出生１万人に１人の頻度で発生する稀な疾患であるが、乳幼児の肝疾患の中でもっとも罹患率が高い。第１次治療として肝門部空腸吻合術（１）が世界的に認められているが、術後１０年生存率は１６％（２）と、予後は今日でもきわめて不良である。その最大の理由は１か月健診で、黄疸と淡黄色便が見逃されていることにある。すなわち生後６０日以前に手術を受けた患児の１０年生存率は７２％であったのに対して、６１～７０日では３８％、以降急速に減少して１２０日以降のそれは０であった（３）。しかし生後６０日以内に手術を受けた児は、最近の調査でも３０％しかおらず、その他の児は１か月健診の時に

[*1]自治医科大学小児科

[*2]順伸クリニック

黄疸があったにもかかわらず、担当医が便の色調を確認しなかったり、直接型ビリルビンの測定をしていなかった（４）。そこで我々は本症の早期発見を目的として、１９８７年から５年間にわたって栃木県で新生児マススクリーニングを行ってきた。今回はこのマススクリーニングの有効性および今後の展望について述べることとする。

**研究方法**

①スクリーニング・システム

１９８７年４月から１９９２年３月までの５年間に栃木県で出生した新生児は１０４，７８５名であった。このうち先天性代謝異常症の新生児マススクリーニングを受けた児は９９．９％であった。さらに親が胆道閉鎖症の新生児マススクリーニングを受けることに同意したのは１０４，３０９名（９９．５％）であった。この新生児の乾燥ろ紙血液は栃木県保健衛生事業団でのマススクリーニング検査が終了した後で、自治医科大学小児科胆道閉鎖症マススクリーニング部に送られた。

②総胆汁酸測定

既報（５）の如く、直径５ｍｍのディスク１枚から胆汁酸を熱メタノール（６０℃、２時間）抽出し、酵素蛍光法（６）によって総３α水酸化型胆汁酸（以下ＴＢＡ；μmol/l. blood）として定量した。

③ＴＢＡ値の評価

ＴＢＡ値は、１回の測定（約２００検体）毎にＣＲＲＰ法（Clinical Reference Range Program）（７）によって算出された平均、標準偏差をもとに、ＳＤＩ値｛（測定値－平均）／標準偏差｝に換算された。ＳＤＩ値が３．０以上の場合は再測定とし、２回のうち１回でも７．０を上回ったものを「著明な高胆汁酸血症」、２回とも４．７以上であったものを「軽度の高胆汁酸血症」とした。

④結果の報告

ＴＢＡ測定の結果は児の１か月健診に間に合うように担当医に報告した。担当医は１か月健診で、高胆汁酸血症と報告された児の黄疸の有無、便の色調、尿の色調を所定の報告用紙に記入し、自治医科大学小児科に返送した。

**結果**　胆道閉鎖症の新生児マススクリーニングを受けた児のうち、「著明な高胆汁酸血症」および「軽度の高胆汁酸血症」と判定された児は各々０．６５％および０．４４％、合わせて１．１％（１，１３６名）であった。一方、この期間に栃木県内で発生した胆道閉鎖症の患児は１２名で、出生８，９００人に１人の頻度であった。このうち１１名が本症の新生児マススクリーニングを受けており、さらにそのうち６名は「著明な高胆汁酸血症」、１名は「軽度の高胆汁酸血症」を呈していた。

**考察**　我々は胆道閉鎖症の患児を１か月健診までに早期発見する目的で本症の新生児マススクリーニングを行った。ここでは先天性代謝異常症のスクリーニングのために採取した乾燥ろ紙血液を利用して、その総胆汁酸を測定した。したがってこのマススクリーニングの目標は患児全体の８０％を発見することとした。なぜなら患児の約２０％は最初の２～３週間は黄疸も軽く、便も黄色で、これ以後になって淡黄色便を来す遅発型に属する。検体を採取した生後１週間以内では、こうした患児は胆汁うっ滞が軽度で胆汁酸の上昇が著

明でないはずであると考えたからである。

以上の点を勘案しても、胆道閉鎖症の新生児マススクリーニングの結果は以下の3点で満足すべきものではなかった。第1に検査の感度が63％と予想よりも低かった。第2に胆道閉鎖症患児で検査陽性となった7例のうち、1か月健診で患児を発見できたのは3例であった。第3に生後45日以内に手術を受けた3例のうち2例で黄疸が消失しなかった。

第1の点については、辻らとの共同研究により開発したグリココール酸のＥＬＩＳＡ法（8）を使って感度をあげることを考えている。予備研究によれば、患児の75％を発見できるものと思われる。第2点の1か月健診でコールできなかったのは、4例のうち2例では検査値の再現性がなかった、1例では担当医に陽性の連絡がミスで届かなかった、残りの1例では低体重児であったために主治医の誤った判断が優先されたからであった。この点はより感度の高い方法を採用することおよび我々の陽性症例に対するチェックアップを強化することにより改善可能であると考える。第3の早期手術失敗例に関しては肝硬変が早期に進行していたことも考えられるが、むしろ手術手技、術後管理の失敗と関連が深いものと思われる。今後は手術成績のよりよい医療機関で手術を受けられるような体制を作る必要がある。

以上から今回の我々が用いた方法を全国的規模の新生児マススクリーニングに拡大することはできないとの結論に達した。しかし胆道閉鎖症は他のマススクリーニング対象疾患と比べて発生頻度が高く、遺伝性疾患ではない。重症肝疾患で小児肝移植の対象の半分を占める。第1次治療として肝門部空腸吻合術が認められている。これらの点から本症はマススクリーニングを行うべき疾患であるが、現在の所、有効な検査の指標が見つかっていない。

一方、今回のパイロット・スタディから我々が学んだのは、胆道閉鎖症のいかなるマススクリーニングも結局は1か月健診で便の色調を見ることなしには完結しないこと、そして本症の早期発見には母親、健診担当医、助産婦、看護婦に対する持続的な教育が必要であるということだった。そこで我々は、生後1か月での正常および異常な便色調をカラー印刷しそれぞれに番号を付けたカードを母子手帳にとじこむこと、およびこのカードを産科医と1か月健診担当医に配ることを提案する。産院では母児が退院する前に助産婦から便色調の見方を習い、かつその色調番号を先天性代謝異常症マススクリーニングの用紙に記入する。また1か月健診で異常な色調を発見したら、ただちに最寄りの専門医を受診させるシステムを作り上げる。このようなマススクリーニングシステムにより、1か月健診までにほぼ全例の胆道閉鎖症患児を発見できるようになるものと確信する。

**結論**　1）1987年から栃木県で行った胆道閉鎖症の新生児マススクリーニングの成績を報告した。その結果、乾燥ろ紙血液中の総胆汁酸を指標とする方法を全国的に実施することは不可能と結論した。2）生後1か月児の正常および異常な便色調をカラー印刷したカードを用いて、本症のマススクリーニングを全国的に実施することを提唱する。

## 文献

1) Kasai M et al.: Surgical treatment of biliary atresia: J Pediatr Surg 3:665,1968

2)秋山　洋ら：先天性胆道閉鎖症術後長期生存例－10歳以上に達した症例の検討－：日小外会誌、22,586,1986

3)Kasai M et al.:Surgical limitation for biliary atresia:J Pediatr Surg,24,851,1989

4)Matsui A: Early detection of infants with biliary atresia:J Pediatr Gastroent Nutr (in preparation)

5)松井　陽ら：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)Mashige F et al:A simple and sensitive assay of total bile acids. Clin Chim Acta,70.79.1976

7)臼井敏明：正常値－患者データからの基準値設定へのコンピューターの応用－：臨床検査とコンピューター'82-'83.pp41,医典社,東京,1982

8)池田ひろみら：ＥＬＩＳＡ法による新生児ろ紙血中のグリココール酸の定量：臨床化学,21,86,1992

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

要約　栃木県では 87 年から 5 年間、乾燥ろ紙血液中の総胆汁酸を定量することにより、胆道閉鎖症を 1 か月健診までに発見することを目的として新生児マススクリーニングを行った。全出生児の 99.5%に当たる 104,309 名の新生児のうち 1.1%が高胆汁酸血症と判定され、この中から 7 名の患児が発見された。患児はこの他に、陰性と判定された児の中に 4 名、検査を受けなかった中に 1 名認められた。検査の感度は 63%と予想よりも低く、陽性 7 名のうち 4 名は 1 か月健診で専門医に紹介できなかった。また生後 45 日以内に肝門部空腸吻合術を受けた 3 例のうち 2 例で黄疸が消失しなかった。以上からこの方法を全国的に実施することは不可能と結論した。代替案として正常および淡黄色便の色調を母子手帳にカラー印刷し、その番号を報告する方法を提唱した。これにより母親、1 か月健診担当医、助産婦、看護婦を持続的に教育し、本症の早期発見率をあげることが望ましい。