

## 一カ月検診における遷延性黄疸の管理法の研究

分担研究者 伊 藤 進

母乳黄疸の成因とその生物学的意義並びに薬物の乳汁移行と乳児への影響

香川医科大学小児科<sup>1)</sup>、母子センター新生児部<sup>2)</sup> Susumu Itoh<sup>1)</sup>, Kenichi Isobe<sup>2)</sup>, Tomohito Sumitani<sup>1)</sup> Department of Pediatrics<sup>1)</sup>, Maternal and Children's Medical Center<sup>2)</sup>, Kagawa Medical School  
Key word: 遷延性黄疸、閉塞性黄疸、胆道閉鎖症、一カ月健診、尿中ビリルビン

目的: 平成2年度厚生省心身障害研究において大西らが母乳性黄疸の大学附属病院およびNICUを有する主な病院に対して全国調査(アンケート)した結果、母乳性黄疸を肉眼だけで診断(白色便や濃染黄色尿がなければ検査しない)するとされた施設が145施設中10施設あり、遷延性黄疸で入院した症例の中で先天性胆道閉鎖症が母乳性黄疸の次に多かった<sup>1)</sup>。この結果より、安易に母乳性黄疸と診断して先天性胆道閉鎖症の発見が遅れないようなスクリーニングが必要であると考へた。効率的成果を得る為を受診率が高く時期的にも最適な一カ月健診での閉塞性黄疸のスクリーニングとして比較的簡便な尿中のビリルビン測定法の確立を究極の目的としてその基礎的検討を行った。

方法: 1) 本院で経験した胆道閉鎖症の3症例(N. A., Y. U., K. N.)の閉塞性黄疸発見までの経過と、それらの症例における尿試験紙(エームス)でのビリルビン測定法を検討した。

2) それらの症例の血中ビリルビン濃度と尿中ビリルビン濃度との関係を検討し、K. N. に対しては血清中と尿中のビリルビン分画を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で測

定するとともに希釈して尿試験紙での感度を検討した。

3) 尿中ビリルビンの測定感度を上げるためにK. N. の尿で分光学的に検討した。

結果: 1) 各症例の一カ月健診での発見の有無: 発見時の所見とその日齢、手術時日齢を表1に示した。なお、栄養法は1例(N. A.)が人工栄養で他は混合栄養であった。一カ月健診で発見された症例は、3例中1例で白色便が診断の手がかりになった。しかし、その症例においても「遷延性黄疸と白色便」を生後25日の保健婦による訪問看護の際に母親が指摘したにも拘らず経過を見るように言われている。他の2例は、一カ月健診では便の色は黄色と記載され、遷延性黄疸があるにも拘らず見逃され、それぞれ58日、51日で発見されている。その為、手術日齢は、74日、64日と遅れ生後60日以内に根治手術は出来ていない。

2) 本院来院時の血清総ビリルビン、直接ビリルビン、尿中ビリルビンを表2に示した。全例高直接ビリルビン血症を示し、尿中ビリルビンは+以上であった。

症例K. N. の血清と尿中のビリルビン分画をHPLCで分析し、その結果を表3に示した。上段は、血清と同時に得られた尿中のビリルビン分画との関係を示した。下段は、その尿(1ml)にbilirubin oxidase (Takara) の2mg (144.8U) を添加し、37℃で10分間反応させた試料と無添加の尿をHPLCで分析しその面積差をビリルビンに換算した値と、尿を蒸留水で希釈した時の尿試験紙の反応を示した。こ

の結果より、血中から尿中へはbilirubin diglucuronide (B-DG) が主体で排泄されており、B-DGとbilirubin monoglucuronide (B-MG) との和である尿中のグルクロン酸抱合ビリルビンの総和は12月10日は0.89mg/dlでその試料の尿試験紙での陽性は2倍希釈までであり、12月26日は3.5mg/dlでその試料の尿試験紙での陽性は8倍希釈までであった。また、面積差で計算した bilirubin oxidase の反応物質の量は、それぞれ3.9mg/dl、13.4mg/dlでグルクロン酸抱合ビリルビンの総量の約4倍量であった。

3) 尿をそのまま分光光度計で測定すると、 $\lambda$ 410と $\lambda$ 425にピークをもつ吸収スペクトルが認められた。その吸収は、bilirubin oxidase を反応させると消失した(図1)。また、一カ月検診の正常児より得られた尿ではその吸収は認められなかった(図2)。それらの尿を濾紙に染み込ませて、瞬間マルチMCPD-100で反射スペクトルをとると胆道閉鎖症の尿のみ420nmにピークを持つスペクトルが得られた(図3)。それを乾燥させて測定しても、ピークの高さは8割程度に減少するがその吸収スペクトルの特徴は保持されることが確認された(図4)。

考案：胆道閉鎖症のスクリーニングは、一部の地域で濾紙血を用いた新生児マススクリーニングがおこなわれているが、その陽性率は7/11(64%)と著しく低い<sup>2)</sup>。また、自験例では一カ月健診の母子手帳に便の色の記載項目があるにもかかわらず3例中1例しか発見されていない。そして、中津らは一カ月健診での母親の訴えをもとにした胆道閉鎖症の発見率は13/20(65%)であると報告している<sup>3)</sup>。その報告にも見られるように一カ月健診における遷延性黄疸児を見だし如何に簡単に鑑別診断をするかは重要である。ビリルビンの酸化反応を用いたHarrison's testによる一カ月健診時に採取された尿染濁濾紙による胆道閉鎖症のスクリーニングテストが既に報告されている<sup>4)</sup>。現在では、ジアゾ法を用いた尿試験紙が一般外来で使用されている。

そして、尿中のビリルビンの測定には酸化法よりジアゾ法が鋭敏で感度が高いといわれている<sup>5)</sup>。しかし、その尿試験紙での測定においても、症例Y. U. において他院の測定ではあるが生後31~36日で $-$ ~ $+$ の値を示し、測定感度が問題となる。今回の検討において、尿中のグルクロン酸抱合ビリルビンの総和が0.891mg/dlの時には尿試験紙はその尿の2倍希釈まで陽性で、3.54mg/dlの時は8倍希釈まで陽性であり、尿試験紙の感度は尿中のグルクロン酸抱合ビリルビン濃度で約0.4mg/dl(0.4455, 0.4425)以上と計算された。それは尿試験紙に記載された感度と一致した。ところが、それ以外にbilirubin oxidaseと反応する種々の物質が尿中に存在することが判明した。それはグルクロン酸抱合ビリルビンが尿中では不安定であり変化していくためであると考えられた。そのため、感度を高めるために分光的測定法を検討した。bilirubin oxidaseの反応前後の425nmの吸光度の差(図1)を見ると非常に大きく尿試験紙による測定より感度の上昇が期待できると考えられ、今後詳細に検討する。また、採尿を行わず検査する方法として、尿で濡れたオムツの代わりに尿で濡れた濾紙で検討した。その結果、420nmの反射スペクトルを測定することである程度定量的に検査できることが示唆された。

結論：閉塞性黄疸について特別な検査機器を必要としない簡便な検査法の確立は、母乳哺育を安心して断続する<sup>6)</sup>ために重要である。現時点では一カ月検診で認められる遷延性黄疸児に対しては測定感度の問題あるが「尿中ビリルビンの測定」は最低限必要である。

文献

1) 大西 鐘壽：新生児・乳児の在宅療法と生活管理をめぐる保健指導に関する研究。厚生省心身障害研究班「新生児期・乳児期の生活管理のあり方に関する総合的研究。平成二年度報告書, pp77~102.

2) 佐々木 暢彦ら：栃木県における胆道閉鎖症の新生児マススクリーニング(第3報)。第19回日本小児栄養消化器病学会、講演抄録

集、1992,pp 33.

3) 中津 典子ら：胆道閉鎖症患児の1ヵ月健診における実態調査、日児誌、91：3759～3762,1987.

4) 入戸野 博ら：尿浸染濾紙による先天性

胆道閉鎖症のマス・スクリーニングの検討。順天堂医学、31：416～421,1985.

5) ラ・レーチェ・リーグ、母乳このすばらしい出発。メディカ出版、1991.

表1. 当科で経験した先天性胆道閉鎖症の手術までの経過

一ヶ月健診での発見	発見時の所見	発見時の日齢	手術日齢
N.A.	なし	遷延性黄疸	58
Y.U.	あり	白色便	31
K.N.	なし	遷延性黄疸	51

表2. 当院入院時の血清および尿中ビリルビン (mg/dl)

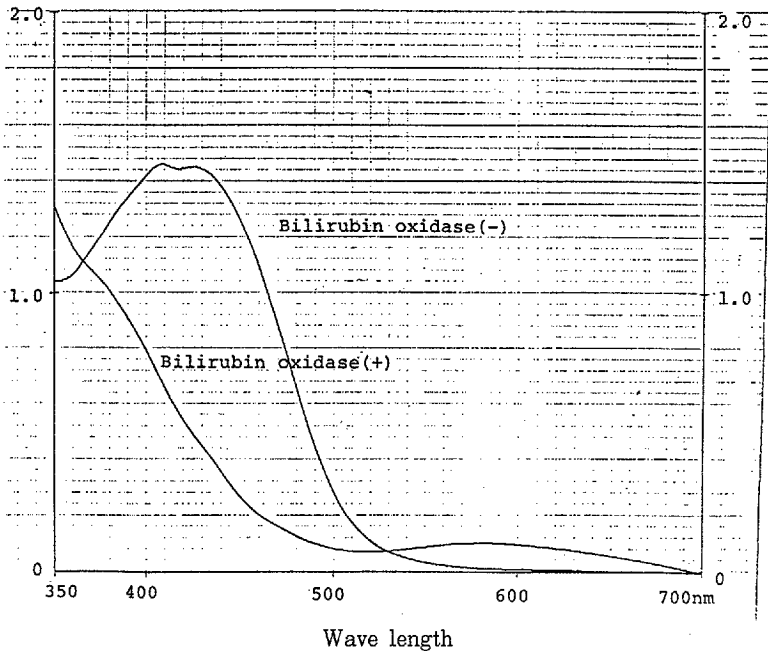
		血清総B	血清直後B	尿中B
N.A.	(70d)	12.6	6.3	++
Y.U.	(40d)	7.5	5.4	+
K.N.	(53d)	10.1	5.7	+

表3. HPLCでの血清中ビリルビン分画 (mg/dl)

	B-DGA	B-MG (C-8)	B-MG (C-12)	B
	Dec.10. 16	Dec.10. 16	Dec.10. 16	Dec.10. 16
血清	1.82, 2.04	1.73, 1.37	1.15, 1.37	0.5, 0.9
尿	0.74, 2.94	0.072, 0.30	0.079, 0.40	感度以下
				Dec.10 16
Bilirubin oxidase 添加の有無での面積差				3.9 13.4
尿中ビリルビン：X 1				+ 3+
(尿試験紙) 2倍希釈				+ 3+
4倍希釈				- +
8倍希釈				+ +
16倍希釈				- -

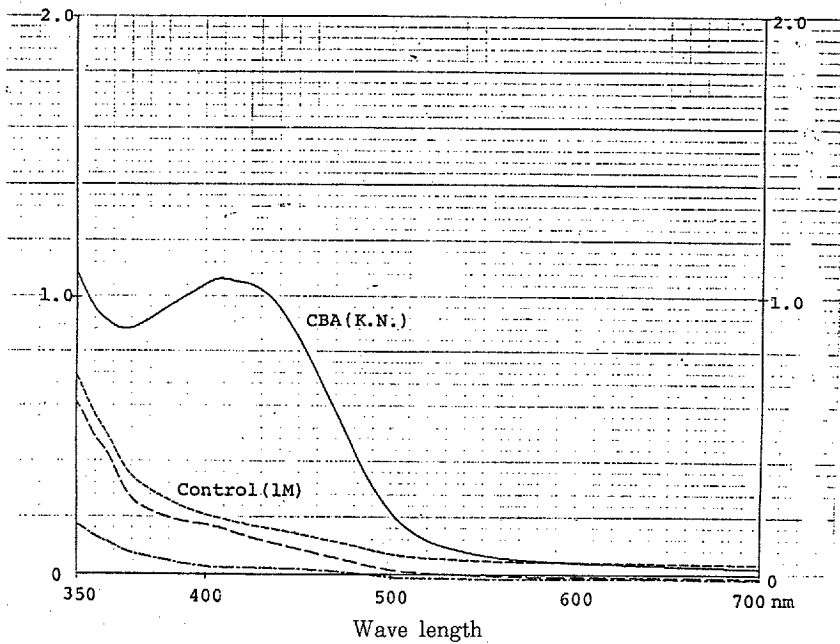
略語：B:bilirubin, MG:monoglucuronide  
DG:diglucuronide

図 1



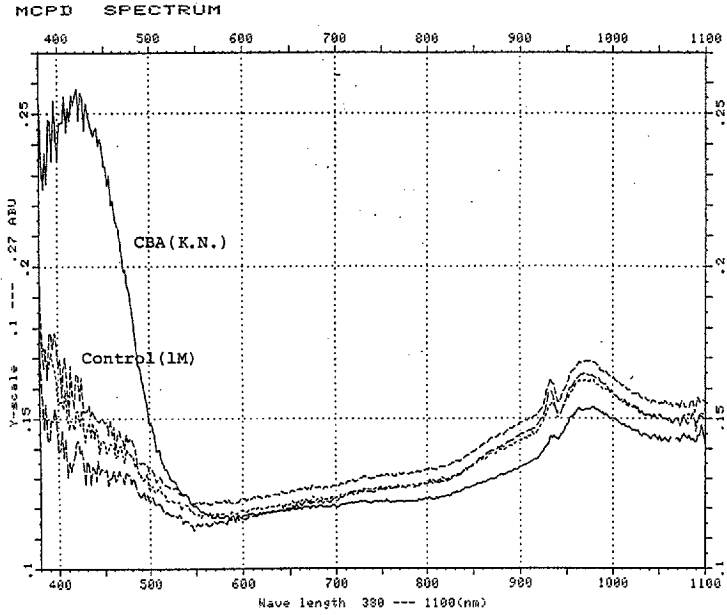
Wave length  
Bilirubin oxidaseの添加の有無での吸収スペクトル  
| CBA ( K. N. ) H4.12.10の尿 |

図 2



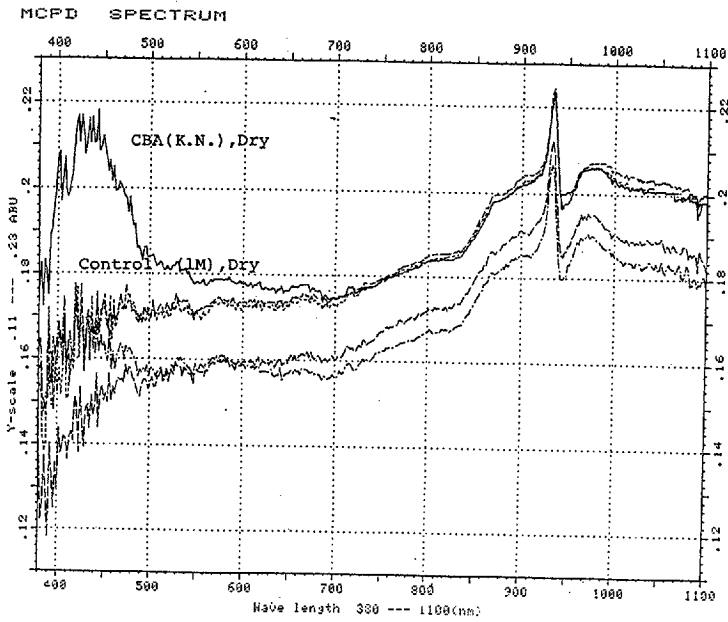
Wave length  
CBA ( K. N. ) H4.12.4の尿の吸収スペクトル  
(Controlは、1ヶ月健診での尿)

図 3



尿濾紙 (K. N. ) の反射スペクトル  
(Controlは、1ヶ月健診での尿濾紙)

図 4



乾燥尿濾紙の反射スペクトル  
(Controlは、1ヶ月健診での乾燥尿濾紙)



## 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



目的:平成 2 年度厚生省心身障害研究において大西らが母乳性黄疸の大学附属病院および NICU を有する主な病院に対して全国調査(アンケート)した結果、母乳性黄疸を肉眼だけで診断(白色便や濃染黄色尿がなければ検査しない)するとされた施設が 145 施設中 10 施設あり、遷延性黄疸で入院した症例の中で先天性胆道閉鎖症が母乳性黄疸の次に多かった。この結果より、安易に母乳性黄疸と診断して先天性胆道閉鎖症の発見が遅れないようなスクリーニングが必要であると考えた。効率的成果を得る為に受診率が高く時期的にも最適な一カ月検診での閉塞性黄疸のスクリーニングとして比較的簡便な尿中のビリルビン測定法の確立を究極の目的としてその基礎的検討を行った。