

# 胆道閉鎖症の早期発見をめざして 尿中硫酸飽合型胆汁酸(USBA)を利用した スクリーニング法の実際

順天堂大学 小児科  
助教

鈴木 光幸

Mitsuyoshi Suzuki



## 略歴

平成12年順天堂大学医学部卒業後、同大学小児科に入局。以後、越谷市立病院小児科、順天堂大学静岡病院新生児科、埼玉県立小児医療センター総合診療科を歴任し、平成18年4月より現職。

所属学会は日本小児科学会(専門医)、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学会、日本小児感染症学会、日本未熟児新生児学会、日本周産期・新生児医学会。

著書に、『すぐに役立つ小児慢性疾患支援マニュアル』(東京書籍／2005年7月発刊)などがある。

## はじめに

胆道閉鎖症とは、生まれつきあるいは、生後早期に肝臓と十二指腸を結ぶ胆道が閉塞する病気である。肝臓内に胆汁がうっ滞するため、放置すると胆汁性肝硬変の状態となり、やがては肝不全に至る。この病気は女児に多く、10,000 出生に1人の割合で発生する。全国の患者数は約2,000人で、毎年100人前後の赤ちゃんが新たに病気と闘うこととなる。

1959年、胆道閉鎖症に対する葛西術(肝門部肝空腸吻合術)の有効性が初めて報告された。1980年代に入り、術後の長期予後成績が次第に明らかになってきた。日本胆道閉鎖症研究会の報告によると、手術時年齢が30日以内の患児での黄疸消失率は60%を超えるが、それ以降では50%台となり、特に90日を超えると40%台へと低下する<sup>1)</sup>。現在、肝移植術の普及とともに患児を取り巻く医療状況は劇的に変化したが、同研究会の報告によると初回手術時年齢にほとんど変化はみられず、いまだに発見が遅れ、90日以降で手術を受ける患児が全体の20%弱も存在する。

早期発見の手がかりとなるのは、便の色である。この病気では、腸管への胆汁排泄がないため、胆汁の色を含まない便の色となる。医学書や母子手帳(手帳への記載は1987年から開始)には、この色を灰白色、クリーム色、レモン色などと表記している。**図1**は胆道閉鎖症の患児の便である。この児の母親は生後1ヵ月健診にて、便の色を「黄色」と表現している。「クリーム色」や「レモン色」も母親にとっては「黄色」である。1990年代には、一部の自治体で便色調カラーカードを利用したマススクリーニングが導入され一定の成果を上げてきたが、主観的評価にもとづくためカードの使用法によっては混乱を招き、発見が遅延して裁判に持ち込まれた事例も出てきた。

近年、尿中硫酸飽合型胆汁酸(urinary sulfated bile acid: 以下USBA)を利用して客観的評価にもとづき、胆道閉鎖症を早期に発見しようとする試みが報告されている<sup>2)</sup>。肝細胞内で産生された胆汁酸はタウリン、グリシン、硫酸などの抱合体とし

**図1** 胆道閉鎖症患児の便



表1 採尿日齢別の USBA 実測値および USBA クレアチニン補正值

| グループ        |       | USBA実測値  |           | USBAクレアチニン補正值         |             |
|-------------|-------|----------|-----------|-----------------------|-------------|
|             |       | (μmol/ℓ) |           | (μmol/gm creatinine ) |             |
| (採尿日齢)      | 症例数   | 中央値      | 平均 ± 標準偏差 | 中央値                   | 平均 ± 標準偏差   |
| I (8～14)    | 78    | 0.99     | 3.9 ± 9.9 | 10.6                  | 22.0 ± 33.2 |
| II (15～21)  | 254   | 0.95     | 2.1 ± 3.9 | 13.2                  | 20.8 ± 40.5 |
| III (22～28) | 366   | 0.85     | 1.5 ± 1.8 | 12.7                  | 18.1 ± 19.1 |
| IV (29～35)  | 341   | 0.72     | 1.3 ± 2.8 | 9.3                   | 14.5 ± 19.3 |
| V (36～42)   | 114   | 0.72     | 1.2 ± 1.5 | 9.2                   | 12.9 ± 12.0 |
|             | 1,153 | 0.89     | 1.6 ± 2.5 | 11.4                  | 17.1 ± 23.3 |

表2 グループ別の検査陽性者数

| グループ        | 陽性者数(%)   |            |
|-------------|-----------|------------|
|             | 条件 1      | 条件 2       |
| (採尿日齢)      |           |            |
| I (8～14)    | 7 (8.97)  | 7 (8.97)   |
| II (15～21)  | 17 (6.69) | 14 (5.51)  |
| III (22～28) | 14 (3.83) | 13* (3.55) |
| IV (29～35)  | 13 (3.81) | 12* (3.52) |
| V (36～42)   | 3 (2.63)  | 3 (2.63)   |
|             | 54 (4.68) | 49 (4.25)  |

<陽性者の定義>  
条件1: USBAクレアチニン補正值 >55.0 μmol/gm creatinine  
条件2: USBAクレアチニン補正值 >55.0 μmol/gm creatinine  
ただし、尿クレアチニン <2.5 mg/dℓの場合はUSBA実測値 >5.0 μmol/ℓ

\*P <0.05 vs グループI

て生体内に存在する。胆道系に閉塞がある場合、胆汁酸の大部分は硫酸抱合体（USBA）となって尿中に排泄される。USBAを利用したスクリーニング検査を行うと、胆道閉鎖症を含めた胆汁うっ滞性疾患は1/2,000～2,500人の頻度で発見できると推測される[胆道閉鎖症（25～30%）、肝内胆汁うっ滞症、アラジール症候群、家族性肝内胆汁うっ滞症、先天性胆汁酸代謝異常症など（20～25%）、特発性新生児肝炎（15%）]。本稿では、私たちが行ったUSBAを利用した胆道閉鎖症早期発見のためのパイロットスタディの結果と、そこから得られた知見をもとに作成したスクリーニング検査ガイドラインについて、運用上の注意点を含め解説する。

早期発見の重要性

USBA 検査に触れる前に、なぜ早期発見が望まれるのか考えてみたい。前述のように、手術時期が早ければ黄疸消失率が高いことが報告されており、肝硬変への進行を遅らせることが可能であろう。また、胆汁は腸管での脂肪吸収に関わるため、脂溶性ビタミンであるビタミンKが欠乏すると出血傾向をきたす。日本胆道閉鎖症研究会の報告によると、4.1%の患児が頭蓋内出血を発症している<sup>1)</sup>。我々も、けいれんを主訴に受診し、頭蓋内出血による全身状態の悪化により死亡した胆道閉鎖症の児を経験している。早期発見および治療の必要性を痛感した症例である。

USBAを利用したスクリーニング法の実際

採尿のタイミング

新生児期は生理的胆汁うっ滞の影響を反映して、尿中総胆汁酸は生後1週頃をピークとして上昇し、以後漸減することが知られている<sup>3)</sup>。従ってこの時期に採尿を行うと、検査値が高値を示し、偽陽性者数が増加する結果となってしまう。実際、我々が実施した1,153名[中央値(quartile range)：在胎週数39週(38～40)、体重3,090g(2,858～3,342)、採尿日齢

25.9日(19～33)]のUSBA検査の結果では、表1、表2のように採尿日齢別に5つのグループに分けてUSBA値を比較したところ、生後14日以内のグループで平均値が最高値を示し、およそ9%の児がカットオフ値を超える結果となった(カットオフ値については後述する)<sup>4)</sup>。それ以降での検査陽性者はおおむね3～5%となるので、生後15日以降での採尿が望ましいと考えられる。また、遅くても生後45日以内に手術に持ち込むためには、高次医療機関での精密検査の期間も考慮すると、生後30日頃までには1次検査を済ませておきたい。

また、低出生体重児や早期産児では、胆汁排泄機能の未熟性からUSBA値が高値になることが予想される。我々の検討では出生体重が2,000～2,500gと2,501g以上、在胎週数が34～36週と37週以降の2群に分けてUSBA値を算出したところ、両群間に有意差を認めなかった。少なくとも産科病棟での管理が可能と考えられる出生体重が2,500g前後、および在胎週数が36週前後で出生した児においても、USBA検査は利用可能であろう。

採尿方法の工夫

パイロットスタディ開始当初、乳幼児の採尿に一般的に利用されている採尿パックを使用した。この方法では、特に女児において尿の取りこぼしが多く、何回もパックを貼ることで皮膚に発赤疹が生じたケースも散見された。試行錯誤の結果、最終的に図2のような採尿方法を考案した。簡単に、失敗しても繰り返し採尿を行えることから保護者の方にも好評を得ており、採尿パックに比してコストダウンも達成できた。

検体の回収方法について

USBAは化学的に安定した物質で、冷凍により長期保存が可能であるが、常温や高温での安定性については未知である。本パイロットスタディでは通常郵便を利用して検体の回収を行った。採尿から回収までの期間は、週末に投函された場合も考慮すると2～4日間である。回収後は冷蔵庫に保管し、測定までは1～3日間を要していた。その後の検討で室温(25～

28℃) に検体を放置した場合、4～5日を超えると冷凍保存検体に比べ高値を示す可能性があることが判明した<sup>2)</sup>。

現在、USBA 検査を導入している施設の検討では、採尿当日もしくは翌日までに出生産院に提出すること、回収後直ちにUSBA の測定を行うこと、保存が必要な場合には冷蔵庫へ保管することを遵守することで再検率は1～2%台まで低下している。なお、尿が混濁したまま分析を行うと異常値を呈することも判明しており、現在では遠心後の上清を測定することで、更なる再検率の減少に結びついていると考えられる。

## 検査結果の評価

### ●カットオフ値の再考

従来の報告ではUSBA 実測値で  $5.0 \mu\text{mol/l}$  以下、USBA クレアチニン補正值で  $55.0 \mu\text{mol/gm creatinine}$  以下を正常値として扱ってきた<sup>5) 6)</sup>。しかし、本基準をカットオフ値として適用すると、実測値が正常範囲であっても尿中クレアチニンが低値の症例では、補正值が異常高値を示す例がみられた。これらの児では、視診上黄疸はなく、便の色も正常で、また採血を行うと直接型ビリルビン値の上昇は認めなかった。

実際、本邦で2003年まで行われていた神経芽細胞腫のマススクリーニング検査(生後6ヵ月前後の乳児を対象)では、尿中VMA(vanillylmandelic acid)はクレアチニン補正值で判断するため、低張尿の場合に見かけ上高値を示すことが指摘されていた。このため尿中クレアチニン値のカットオフ値を  $5\text{mg/dl}$  と定め、再検査の対象としていた。今回のパイロットスタディで得られた尿中クレアチニン値は、ほぼ正規分布をしており、その5%タイル値は  $2.5\text{mg/dl}$  であった(採尿日齢の中央値25.9日)。この値をカットオフ値とし、尿中クレアチニン値が  $2.5\text{mg/dl}$  未満の場合に実測値で判定すれば、精度を維持しながら再検数の減少に寄与するものと考えられた。

## 図2 採尿のしかた

①オムツの上に20cm四方くらいに切ったラップ(どこのメーカーでも良い)を置いて下さい。その上に清潔な脱脂綿(または清潔なティッシュペーパー1枚を丸めて)を置き、尿がしみこみやすい位置にセットしてオムツをして下さい。

脱脂綿はあまり多く使用しないで下さい。多すぎると脱脂綿が尿を吸着してしまい、しぼり出す際に、必要量の尿が得られなくなります。

②尿を含んだ脱脂綿をラップの中央に置き、ケーキを作る際の生クリームをしぼり込む要領で、尿を集めるための紙コップにしぼり入れて下さい。尿をしぼり出す部分に楊枝で穴をあけると絞ります。

③紙コップから尿用プラスチック容器へ移し替えて下さい。1ccで検査は可能ですが、出来れば5ccぐらいをご提出下さい。(プラスチック容器の半分ぐらいが5ccです)

④プラスチック容器のフタをしっかりと押さえ込み、ラベルにお名前を記入し、容器に貼って下さい。できるだけすみやかに医療機関にご提出下さい。(当日中か遅くとも翌日に)この間はできるだけ冷暗所で保管下さい。

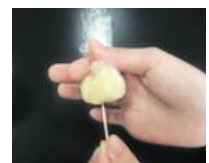
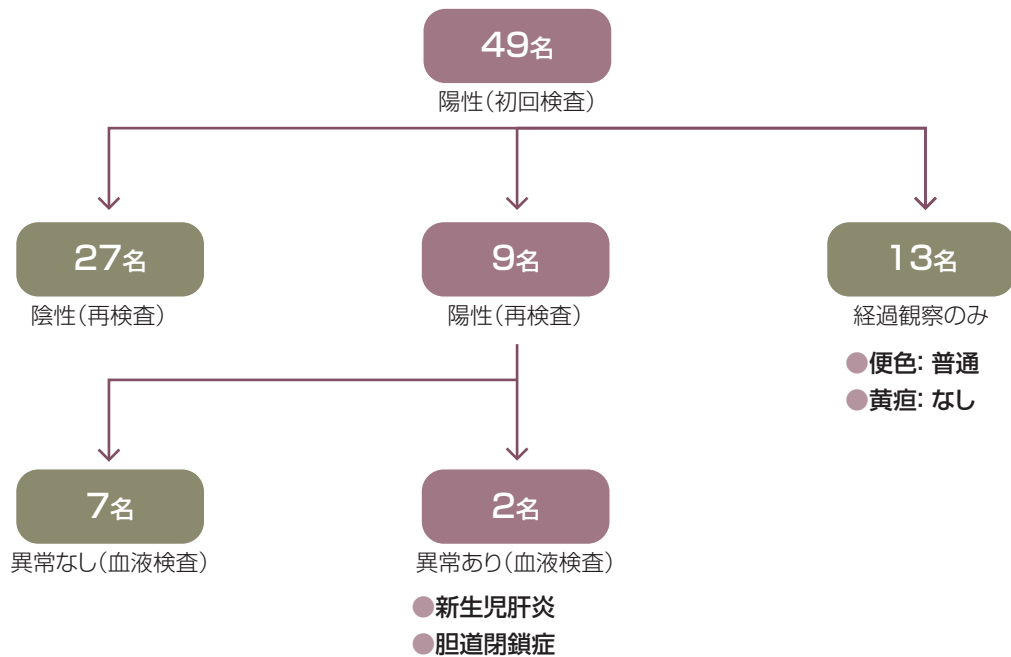


図3 検査陽性者の転帰



#### ●検査結果陽性のときの対応

表2で示した条件1(旧カットオフ値)では54/1,153(4.68%)名が、条件2(新カットオフ値)では49/1,153(4.25%)名が陽性と判定された。条件2を満たした児について以下に転帰を示す(図3)。1回目のUSBA検査でカットオフ値を超えた児においては、基本的には1週間以内に再検査を行った。27/36(75%)の児が正常範囲内に低下しており、この間に生理的な胆汁うっ滞の解消されたものと考えられた。再検査を行わなかった13名については、便色に異常がなく、可視黄疸も認めなかったため主治医の判断で生後3~4ヵ月まで経過観察を行い、胆汁うっ滞性肝疾患がないことを確認した。9/36(25%)の児が2次検査にてカットオフ値を超えたため、血液検査を行った。7名は検査所見に異常は認めなかったが、2名に肝機能検査値異常および直接型ビリルビン値の上昇を認め、後に新生児肝炎(1名)と胆道閉鎖症(1名)と診断された。

#### ●検査結果陰性の意義とその波及効果

検査結果が陰性(カットオフ値以下)の場合、胆汁うっ滞が存在しないことを間接的に証明でき、結果的に胆道閉鎖症を除外できる。保護者に安心感を提供するとともに、USBAを利用したスクリーニング検査の存在が認知されるだけでも、医療者および保護者に胆道閉鎖症という疾患に対して注意が喚起され、早期発見に結びつくことも期待される。

## 胆道閉鎖症(肝胆道疾患等)の早期発見のためのUSBA測定ガイドライン

図4に、USBAを利用した胆道閉鎖症スクリーニング法についてのガイドラインを示す。ここでは胆道閉鎖症と限定せずに、肝胆道疾患等と併せて表記した。この理由は冒頭で触れたように、本検査による対象疾患は胆道閉鎖症に限定されるわけではなく、多くの子どもがこれらの胆汁うっ滞症の早期発見による障害予防の恩恵を受けると考えるからである。

胆道閉鎖症の早期治療およびUSBA再検率の抑制を鑑みる

と、採尿日齢は生後3週目前後とし、カットオフ値はUSBAクレアチニン補正值 $>55.0 \mu\text{mol/gm creatinine}$ (ただし、尿クレアチニン $<2.5\text{mg/dL}$ の場合はUSBA実測値 $>5.0 \mu\text{mol/L}$ にて判定)とすることが現時点では妥当と考えられる。2次検査については、基本的には非侵襲的なUSBA検査にて再検を行い、再びカットオフ値を超える症例については血液検査を行うことが望ましい。血液検査において直接型ビリルビン値の上昇を認めた場合や、自施設での採血が困難な場合には、小児科もしくは小児外科施設への紹介を考慮する。

## おわりに

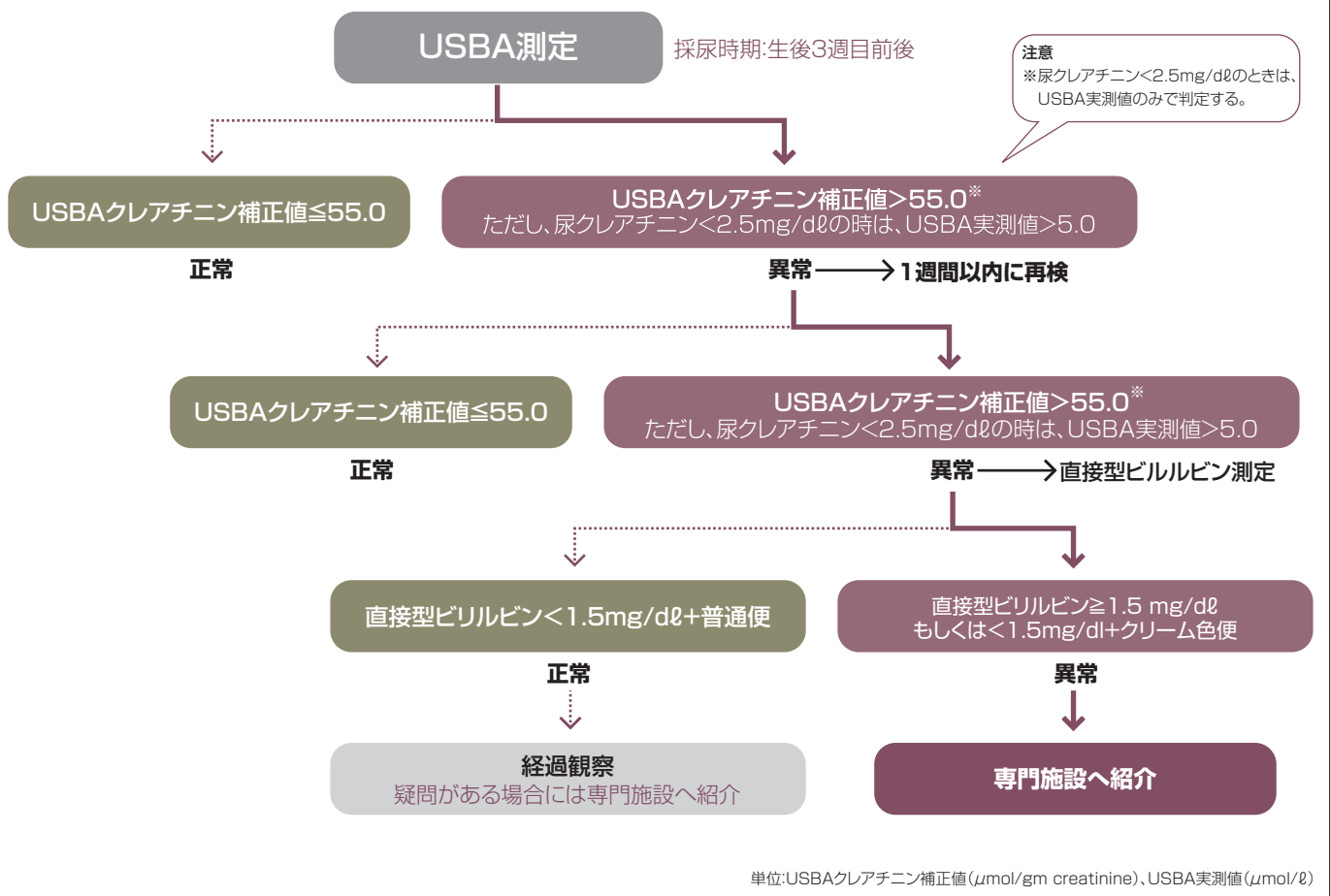
スクリーニング検査の基本は、発見される病気に有効な治療法が存在し、しかもその治療によって患児のQOLが向上すること、また検査自体が安価であることが求められる。胆道閉鎖症では早期診断および治療によって黄疸消失率も高く、肝硬変への進行を遅らせることが可能であるから前者は適合するであろう。

現在USBA検査を胆道閉鎖症のスクリーニングとして導入している施設(主に産婦人科医院)では、採尿キットおよび実施料・検査判断料を含めて2,000~3,000円の範囲で実施している。参考までに新生児聴覚スクリーニング検査は1検査あたり、5,000~10,000円が一般的水準である。少子化・セルフメディケーションの時代である。分娩に要する費用を考えるとUSBA検査の値段が高いか安いかの判断は個々に委ねられるが、ある施設の統計では周産期にUSBA検査の紹介を受けた70%弱の保護者が本検査を希望されているという。

また、産婦人科医院にて本スクリーニング検査を導入する場合、2次検査が陽性であった児の受け入れ施設を確保しておくことが大切である。長崎県および沖縄県の一部地域においては、大学病院や県内の中核病院が受け入れ先として名乗りを上げ、産婦人科医、小児科医、および小児外科医が一丸となって胆道閉鎖症の早期発見に取り組んでいる。また、東京都内で本スクリーニング検査を行っている施設では、我々の施設が受け入れ先となり協力体制を組んでいる。USBAを利用した胆道閉鎖症のスクリーニング検査は開始されてからまだ日が浅く、実際の評

価は数年先になろう。まずは現時点でのガイドラインを示すことで USBA 検査が胆道閉鎖症の早期発見のためのツールとして利用できることをここに強調し、今後の展開に期待したい。

図4 胆道閉鎖症（肝胆道疾患等）の早期発見のための USBA 測定ガイドライン



## 参考文献

- 1) 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局：胆道閉鎖症全国登録 2006 年集計結果. 日小外会誌 44: 167-176, 2008.
- 2) 大島雅之：尿中硫酸飽合型胆汁酸測定による胆道閉鎖症早期発見への取り組み. 小児外科 40: 56-59, 2008.
- 3) Kimura A, Mahara R, Inoue T, et al :Profile of urinary bile acids in infants and children: developmental pattern of excretion of unsaturated ketonic bile acids and 7β-hydroxylated bile acids. Pediatr Res 45: 603-609, 1999.
- 4) 鈴木光幸：尿中硫酸飽合型胆汁酸分析の実例 - 1,153 例の解析結果から - . 広島県小児科医会会報 47: 25-26, 2009.
- 5) Matsui A, Kasano Y, Yamauchi Y, et al :Direct enzymatic assay of urinary sulfated bile acids to replace serum bilirubin testing for selective screening of neonatal cholestasis. J Pediatr 129: 306-308, 1996.
- 6) 山根寛, 連利博, 片山俊郎, 他：新生児尿中硫酸飽合型胆汁酸の基準値設定と先天性胆道閉鎖症のスクリーニング検査開発に関する研究. 神大医保健紀要 13: 1-7, 1997.