

尿中硫酸抱合型胆汁酸 (USBA) 測定による 胆道閉鎖症早期発見の戦略

兵庫県立こども病院外科
外科部長

連 利博

Toshihiro Muraji



略歴

昭和50年 3月 関西医科大学医学部卒業
4月 横須賀米国海軍病院インターン
昭和51年 4月 兵庫医科大学第一外科入局
昭和55年 4月 兵庫医科大学第一外科助手
昭和56年 7月 ロサンゼルス小児病院留学
昭和57年 7月 トロント小児病院留学
昭和61年 7月 兵庫県立こども病院外科医長
平成 6年 7月 兵庫県立こども病院 外科部長

所属学会等

日本小児外科学会 (指導医、認定医)
日本外科学会 (認定医)
日本小児がん学会 (評議員)
日本胆道閉鎖症研究会 (幹事)
太平洋小児外科学会
アジア小児外科学会
日本国際医療保健学会 (評議員)

主な公職

日本クリニックラウン協会副理事
日本パブリックサービス通訳翻訳学会理事

胆道閉鎖症とは

胆道閉鎖症 (BA) の発生頻度は10,000出生に1人とされており、日本胆道閉鎖症研究会の登録によると、日本全国で毎年約100人の患児が生まれている¹⁾。その病態は、生前もしくは生後の早い時期に肝内肝外胆管が荒廃、線維化し、肝臓内で胆汁がうっ滞するために起こる進行性の肝障害であり、原因不明の難病である。症状は黄疸と灰白色便である。肝門部胆管が線維組織塊となって閉塞しているため、治療はその部分を切除し腸管を吻合する肝門部肝空腸吻合術 (葛西手術) であり、この手術の本質は胆汁がしみ出てくるのを腸管で受ける術式である。本症は肝内胆管も形成不全で、胆汁が十分に流出しないことが多く、この手術を行えば予後良好かといえばそうでもなく、手術のタイミングが大切で、遅ければ胆汁排泄率が低下する。自己肝で思春期に達することができるのは多く見積もっても約半数で、日本胆道閉鎖症研究会の報告¹⁾によると手術時日齢が30日以内のグループのみ黄疸消失率が60%を超えるが、それ以降は50%台となり、90日以降の手術では40%台で、胆汁が出たとしても肝硬変への進行は止めることができず、肝移植が唯一の治療手段となる。特にビタミンK欠乏で頭蓋内出血を端緒として発見される場合もあり、脳障害を残せば事態は深刻である。

わが国では脳死ドナーはまれで、親からの生体部分肝移植となる。ほとんどの親はわが子のために自分の肝臓を提供することに躊躇はない。しかし、医療者として承知しておかねばならないのは、ドナー手術の安全性である。合併症は12%と報告²⁾され、最近では死亡した例も報告されている³⁾。早期発見されるかどうかは患児やその家族にとって人生の重要な分かれ目で、早期発見にかかわる医療者は真剣に取り組まなければならない課題である。

早期発見ができない理由

このように本症の早期発見の重要性が唱えられて久しいが、残念ながら過去10年間、手術時日齢にさほど改善は見られていない。便色への注意は10数年前から母子手帳に記載することにより喚起されているが、2004年度登録¹⁾によれば92例中41例が71日以降に手術が行われ、その内22例が91日以降である。30日以内の発見はなんと2例にしか過ぎない。これは耐え難い数字である。

診断が遅れる理由にはいくつかの要因が考えられる。

1) 便の色は主観的である

親はわが子の便を毎日見ており、親が最初の異常発見者になり得るので、10数年前に母子手帳に便の色で注意を喚起したが、効果はなかった。そこで色に客観性をもたせるために便色

調カラーカードが開発され、1ヵ月と2ヵ月健診で配布されるようになった自治体（栃木、茨城、岩手、札幌）もあるが、便色調カードをめぐる裁判に至り、産科医が敗訴した事例もあり、正しく使用されなければかえって問題である。

もともと、1ヵ月健診で医師が観便したとしても教科書どおりに灰白色を呈することはむしろ少なく、レモン色のような淡黄色を呈することが多い。少しでも黄色いとBAではないと思いついでいる医師が多いように見受けられるが、これは胆道閉鎖という名前が悪いのかもしれない。胆道が閉鎖しているのであるならば全く白くなるはずであると考えのも無理はない。しかも、登録データ¹⁾からも分かるように、生後黄色便があったのは92人中47人と半数にも及び、便は実際に完全に白くはならないので、もともと便色調だけではカードを用いてもその発見には限界がある。

2) 母乳性黄疸と誤診する。

産科医や新生児科医は、日常の診療で黄疸のベビーに接しても、新生児期には母乳性黄疸が圧倒的に多いので、まずはBAを疑わない。1ヵ月健診で観便する医師は皆無といってもいいぐらいで、多くの患児は母乳性黄疸ということになり、次の健診が2ヵ月、場合によっては3ヵ月と、あっという間に60日が過ぎてしまうことになる。しかも、2004年度の登録データで「新生児黄疸なし」としているのは92人中24人にも及び¹⁾。

血液検査で直接ビリルビン値を測定すれば鑑別ができるが、母親も「採血までして」と検査を躊躇することもあるので、なかなか採血検査まで行き着かない。採血したとしても、総ビリルビン値のみを検査して、直接ビリルビンの検査をする産科医は少ない。結論からいうと、小児科医や産科医の鋭い洞察力や熱意に期待するのはやめて、早期発見のための戦略として、新しいシステムが導入されるべきであると考えている。

3) 第1発見者となる医療者と治療にあたる医療者が異なる

普段この疾患に直接関与し、その難病の実態と向き合っており、本疾患がいかに大変であるかを認識しているのは小児外科医であるが、この疾患を最初に見つけるのは小児科医や産科医であって、小児外科医ではないという事実である。本疾患の治療に直接関わらない医療者が早期発見の使命感や熱意を持ってといわれても、そのようなベクトルが働いていないので難しいのはやむを得ない。反省すべきはわれわれ小児外科医であり、発見のフロントラインにいる産科医や小児科医への啓発努力がまだまだ足りなかったということである。

尿中硫酸抱合型胆汁酸測定によるスクリーニング

胆汁うっ滞時に胆汁酸が蓄積すると、胆汁酸は硫酸抱合されて水溶性となり、腎から尿中に排泄される。この原理に着目し

て、成人での肝疾患を尿検査で発見しようと開発された検査が、尿中硫酸抱合型胆汁酸（USBA）測定法⁴⁾である。尿サンプルは生尿で2mlあれば十分で、安定した物質のため通常の冷蔵庫で冷凍保存すればよく、いったん解凍され再び凍結されても値は変わらない。臨床検査として簡便で、感度も高く、すでにキット化（ユーバステック・オート）されて保険適用もされている検査法である。われわれはすでに新生児における正常値も決定しており⁵⁾、松井⁶⁾らもBAの診断のための二次検査として使用している。また、Obatake⁷⁾らは血中総胆汁酸値とも相関することを示した。著者らはこの検査が母乳性黄疸との鑑別に有効であることを報告した⁸⁾。BAにおけるUSBAは9.4～81.6(28.1±21.49) $\mu\text{mol}/\text{l}$ で、他の胆汁うっ滞性の病態でも9.1～341.0(92.3±141.1) $\mu\text{mol}/\text{l}$ と高く、BA以外の胆汁うっ滞性の病態との鑑別はできないが、その他の病態というのも新生児肝炎や酵素欠損などの代謝障害の可能性が高く、何らかの治療を必要とする疾患のため無駄にはならない。もっとも鑑別すべき母乳性黄疸では1.57±1.21 $\mu\text{mol}/\text{l}$ と正常値の範囲内であり、USBA値測定はBAによる黄疸を母乳性黄疸から選別することを可能にし、擬陽性率はカットオフ値を9.0 $\mu\text{mol}/\text{l}$ とすると1.0%で、5.0 $\mu\text{mol}/\text{l}$ とすると3.0%であった。このように、カットオフ値をUSBAで9.0 $\mu\text{mol}/\text{l}$ 、USBA/crで55 $\mu\text{mol}/\text{mgcr}$ に設定するとすれば、フェニールケトン尿症などの既存のスクリーニング検査と遜色のない擬陽性率であることが判明したので、マススクリーニングにも使用され得る検査である。新生児の、特に女児の採尿は難しいものの、日本ではこれまで神経芽腫という小児がんの早期発見に尿検査が使われてきた。地方自治体によって異なるが、多くの地域でお



写真 米国ベセスダ(メリーランド州)において開かれた
“screening and outcomes in Biliary Atresia” 会議



むつに綿球を置いて尿を吸い込ませ、それを容器に搾って採尿するという方法が行われてきており、このスクリーニングに70~80%の母親が採尿して送付したという実績がある。マススクリーニングとなると費用対効果の問題が検討されなければならないが、肝移植が半減すればその経済効果のみならず両親にとっても福音である。25%は新生児黄疸がないので、黄疸児のみを対象とすると最初からそれだけの見逃しが起こる可能性があるため、将来において一度はマススクリーニングを試行してみなければならない。

新しい戦略

2006年9月11日、米国ベセスダ(メリーランド州)において“screening and outcomes in Biliary Atresia”と題して、胆道閉鎖症の早期発見についてのNIH主導のコンセンサス会議が開かれた(写真)。その際、カナダからも日本と同様生後30日以内の成績が最も良く、生後30日以内に手術することを目指そうとするコンセンサスが得られた。ところが、問題はどこの国にも生後2~3週での健診制度がないため、その方法

論についてはこれからであるということになった。こうなると、便色調カラーカードではますますその可能性は低く、鋭敏なUSBAか、直接ビリルビン値かの対決となろう。

産院退院時の生後4日目で、全例に直接ビリルビンを測定しても擬陽性が多すぎる(正常値を 1.5mg/dl として15%)。そこで、明日からでもすぐに実行できる現実的なことを提案したい。まず、産院を退院するときに母親に採尿キットをお渡しし、黄疸など胆道閉鎖を心配される親御さんには生後2~3週で尿を送ってくるよう指導する。産科医はもし異常値($\text{USBA} > 5\ \mu\text{mol/l}$ もしくは $\text{USBA}/\text{cr} > 55\ \mu\text{mol}/\text{cr}$)を発見した場合、すぐに小児外科医に紹介する。次に1ヵ月健診で黄疸があれば、その全員に対してUSBAもしくは血液検査(直接ビリルビン)を行う。どちらを選ぶかは産科医と親御さんの間で決定すればいいことである。

一方、われわれとしてはUSBAによるマススクリーニングの妥当性を検証する臨床試験を申請すべく検討中である。少なくとも、本症のすべての赤ちゃんが生後1ヵ月前後で手術が行われるという、いわば最低限の条件を満たせる環境を作ることにまず努力目標を置くべきで、この疾患に関わる医師の使命であろう。

参考文献

- 1) 日本胆道閉鎖症研究会：胆道閉鎖症、全国登録2004年集計報告. 42: 287-294, 2006
- 2) Umeshita K, Monden M: Operative morbidity of living liver donors in Japan. *The Lancet* 362 (9385) : 687-690, 2003
- 3) Surman O: The ethics of partial-liver donation. *N Engl J Med* 346: 1038, 2002
- 4) 馬場茂明、片山俊郎、太田稔明、他：肝がん予防スクリーニングのための疫学調査に関する考察. *兵庫県医師会医学雑誌* 46: 205-211, 2004
- 5) 山根 寛、連 利博、片山俊郎、他：新生児尿中硫酸抱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. *神戸大学医学部保健学科紀要* 13: 1-8, 1997
- 6) 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
- 7) Obatake M, Muraji T, Satoh S, et al: Urinary sulfated bile acids: A new simple urine test for cholestasis in infants and children. *J Pediatr Surg* 37: 1707-1708, 2002
- 8) Muraji T, Harada T, Miki K et al.: Urinary sulfated bile acid concentrations in infants with biliary atresia and breast-feeding jaundice. *Pediatr Int.* 45: 281-283, 2003