

2001～2011年における胆道閉鎖症スクリーニングの実施状況

高倉美智子 吉永美和 花井潤師 高橋広夫 佐々木泰子 岡田忠雄*1

要 旨

札幌市では胆道閉鎖症患者の早期発見及び早期治療を目的とし、2001年5月から乳児を対象とした便色調検査による胆道閉鎖症のスクリーニングを開始した。2011年3月までの11年間のスクリーニングの結果、157,250名が受検し、8名の本症患者を発見した。また、2008年から追跡調査を開始し、札幌市の小児慢性特定疾患申請があった40名の胆道閉鎖症患者について、スクリーニング履歴、治療予後などを調査した。

1. 緒 言

胆道閉鎖症は、肝臓と十二指腸との間にある胆道が何らかの原因で閉塞し、次第に肝硬変となり死に至る難病である。胆道の閉塞によって肝臓でつくられた胆汁が腸管へ流れなくなるので、胆汁中に存在する便の黄色の原因成分であるビリルビンが便に含まれず、患児の便は白色を呈することで知られている。この特徴を利用し、松井らは、乳児の1か月健診時に白色便の有無を調査する便色調カードによるスクリーニングを考案し、1994年から栃木県でパイロットスタディを開始した¹⁾。その後、札幌市、茨城県などで胆道閉鎖症スクリーニングが開始され、本スクリーニングが胆道閉鎖症患者の予後の改善効果に一定の効果があることが示唆されている²⁾。今回、札幌市における2001～2011年の11年間の胆道閉鎖症スクリーニングの検査結果について報告する。

2. 方 法

2-1 胆道閉鎖症スクリーニング方法

胆道閉鎖症スクリーニングは、既報³⁾に準じる方法で行った。なお、スクリーニング開始当初から便色調カードは母子手帳内に綴じこむこととしたが、

2011年度は母子手帳の大型化に伴い、母子手帳のポケット内に差し込むこととした。

2-2 追跡調査

札幌市新生児・乳幼児マススクリーニング追跡調査実施要領に基づき、2008年度から小児慢性特定疾患（慢性消化器疾患）医療意見書を閲覧することによる追跡調査を開始し、各年度毎に胆道閉鎖症の新規申請患児の数や継続申請患児の治療経過や予後などを調査した⁴⁾。

3. 結 果

3-1 スクリーニング受検状況

2001年から2011年までの11年間における胆道閉鎖症スクリーニングの受検者は計157,250名であり、各年の出生数に対しての平均受検率は97%であった（表1）。2001年度を除いた各年度はいずれも受検率95%以上であった。北海道内の各市町村が札幌市同様のスクリーニングを開始した2006年以降は、受検率は97%前後となった。

また、札幌市では1か月健診前日の便の色を検査用紙に記入するよう検査用紙に記載しているが、記入日齢は平均32.3日であり、93%の保護者が日齢

*1 北海道大学小児外科

40 日までに記入していた。記入された検査用紙は回収先の医療機関等を通して衛生研究所に郵送され、当所が実際に判定を行った日齢は平均 37.6 日であった。

表 1 胆道閉鎖症スクリーニング受検者数

年度	出生数	受検数 (%)	精検数 (%)	患者数
2001	15,353	11,265 (73.4)	12 (0.12)	1
2002	15,453	14,908 (96.5)	8 (0.06)	2
2003	15,120	15,207 (100.6)	11 (0.11)	1
2004	14,508	15,279 (105.3)	4 (0.03)	1
2005	14,328	14,543 (101.5)	14 (0.08)	1
2006	14,571	14,704 (100.9)	4 (0.01)	0
2007	14,617	14,532 (99.4)	2 (0.01)	1
2008	14,842	14,338 (96.6)	0	0
2009	14,569	14,208 (97.5)	3 (0.02)	1
2010	14,739	14,342 (97.3)	6 (0.04)	0
2011	14,393	13,924 (96.7)	3 (0.02)	0
計	162,493	157,250 (96.7)	67 (0.04)	8

3-2 検査成績

各年度毎における胆道閉鎖症スクリーニングの精査数、患者数は表 1 のとおりである。

スクリーニングで陽性とされた 72 例のうち、実際に指定の病院で精密検査を受診したのは 67 例であった。精密検査未受診の 5 例のうち、4 例についてはスクリーニング後に便の色が黄色に戻ってきたと保護者からの申告があった。1 例については、精健票を発行したものの精密検査の受診を確認することができなかった。

また、精査の結果、胆道閉鎖症と診断された患児は計 8 例であった。このうち、7 例については生後

62 日以内に葛西手術を受けていた(表 2)。また、葛西手術日齢が生後 168 日となった 1 例に関しては、生後 45 日での精密検査の受診が確認されている。

表 2 スクリーニングで発見された患児の予後

No.	年度	色調番号	判定 日齢	精査 日齢	葛西手術 日齢
1	2001	3	39	42	55
2	2002	4 (3)*	33*	52	58
3	2002	3	50	56	59
4	2003	3,4	35	37	59
5	2004	4 (3,4)*	37*	—	62
6	2005	3	32	37	52
7	2007	3	31	38	52
8	2009	3,4	42	45	168

*判定日齢時にスクリーニング陰性であったが、後にカッコ内の便色調に変化したとの申告あり

3-3 便色調の回答状況

保護者が 1 か月健診時に提出した検査用紙に記入した便色調番号を、表 3~5 にまとめた。

表 3 便色調延べ回答数

色調	回答総数	%
総数	164,992	100
1	0	0
2	1	0
3	59	0
4	43,332	26
5	101,140	61
6	6,150	4
7	14,310	9

表 4 回答色調別回答者数

回答色調	回答数	%
1 色調のみ	149,898	95.3
2 色調併記	6,961	4.4
3 色調併記	318	0.2
4 色調併記	73	0.1

表 5 色調番号 3 を含む回答の内訳

回答数	総数	1 色	2 色併記				3 色併記	
		3	2~3	3~4	3、5	3、7	3、4、7	3、5、7
人数	59	19 (32%)	1 (2%)	35 (58%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)

回答総数として複数色調の回答も含めて算出したところ、便色調番号 5 番の記入が最も多く全体の 61%を占めており、次いで 4 番(26%)、7 番(9%)、6 番(4%)という結果であった(表 3)。現在までに便色調番号 1 番の回答は得られていない。また、便色調番号 2 番についても、3 番との併記で「2~3」との回答が 1 例あったのみで 2 番単独での回答は無かった。

検査ハガキに 1 色調のみを回答したのは全体の 95.3%であり、複数の色調を回答する例は 4.7%であった(表 4)。2 色調の回答の中で最も多かったのは「4~5」との回答であり、「4、7」もしくは「5、7」と 7 番を併記する例も多数見られた。3 色調の回答例では、4、5、6 番のうち 2 色調と 7 番を併記する回答が多く、4 色調の回答例では全て「4~7」との回答であった。

一方、胆道閉鎖症が疑われる色調番号 3 番を回答した例については、複数色調を回答する例が 68%であった(表 5)。最も多かったのは「3~4」との

回答で、3 番を含めた番号を記入した回答例のうち 58%を占めた。

3-4 追跡調査結果

(1) 胆道閉鎖症患児

2008 年~2011 年の間に追跡調査で確認された胆道閉鎖症の患児は、計 40 名であった(表 6)。うち 19 名は胆道閉鎖症スクリーニング開始以前に産まれており、小児慢性特定疾患(慢性消化器疾患)医療意見書によってその存在が確認された。胆道閉鎖症スクリーニング開始以降に診断された患児は 21 名であり、うち 8 名が 1 か月健診時にスクリーニングによって発見された患児である。さらに 4 名については、いずれも生後 5~14 日以内に強い黄疸などの症状を示したことからスクリーニング受検前の日齢で早期発見されていた。一方、スクリーニングの受検時には陰性と判定され、後に胆道閉鎖症と診断された患児も 7 名存在した。残る 2 名はスクリーニング自体を受検していなかった。

表 6 各発見経緯における患児の平均手術日齢及び肝移植数

	患児数(人)	平均手術日齢	肝移植術施行者数
スクリーニング開始前	19	71.6 (n=12)	6
生後すぐに発見	4	56.6 (n=3)	0
スクリーニング陽性	8	70.6 (n=8)	4
スクリーニング陰性	7	80.8 (n=5)	4
スクリーニング未受検	2	54.5 (n=2)	0
総数	40		14

(2) 患児の手術日齢と予後

表 6 に、追跡調査で確認された 40 名の胆道閉鎖症患児の葛西手術日齢及び肝移植手術の有無をまとめた。

胆道閉鎖症では生後 60 日以内に葛西手術を受けることで良好な予後が期待できるが、スクリーニング開始前の平均手術日齢は 71.6 日であった。一方スクリーニング開始後では、生後すぐに発見された 4 例については平均日齢は 56.6 日であり、良好な予後が期待される生後 60 日未満であったのに加え、肝移植手術者も 0 であった。また、スクリーニングで陽性となり発見された患児 8 例についても、葛西手術日齢が生後 168 日となった 1 例を除くと、7 例が生後 62 日以内（平均 56.7 日）に手術を受けていた。一方、スクリーニングで陰性となった 7 例の平均手術日齢は 80.8 日であった。うち 1 例は生後 133 日で胆道閉鎖症であることが発見されたが、葛西手術を受けることなく生体肝移植手術となっている。スクリーニング未受検の 2 例は、それぞれ生後 48 日、61 日で葛西手術を受けていた。

4. 考 察

4-1 胆道閉鎖症スクリーニング受検率

2001 年から 2011 年までの 11 年間における胆道閉鎖症スクリーニングの平均の受検率は、97%と高い検査率であった。受検率が 100%に至らないのは、保護者の検査用紙の紛失や 1 か月健診の際の提出忘れが原因と考えられる。札幌市では各区の保健センターや医療機関に予備の検査用紙を配布し、回収率の向上に努めている。しかし回収率を 100%に近づけるためには、保護者とともに、保健センターや医療機関に本スクリーニングの重要性について、より一層周知・啓発が必要である。

4-2 追跡調査結果について

胆道閉鎖症スクリーニング開始後に確認された患児 21 名のうち、スクリーニングを受検していた

のは 15 名であり、陽性判定が得られたのは 8 名であったことから、スクリーニングの感度は 53%であった。また、精査数 67 人のうち胆道閉鎖症患児と診断されたのは 8 名であり、陽性適中率は 12%であった。

スクリーニングを受検した胆道閉鎖症患児のうち約半数が偽陰性となっている原因としては、胆道閉鎖症は稀な疾患であるため、一般の小児科医が患者の便を目にする機会が少ないことや、医療従事者の間でも患児の便は「灰白色」と認識されていることが考えられる。スクリーニングによって発見される患児の便の色は、保護者からは「淡黄色」「クリーム色」「うぐいす色」などと表現されることが多く、医療従事者と保護者とが正しい知識を持って本スクリーニングに参加することがより高感度での患児の発見につながると考えられる。また、便色調番号 3 番の回答者のうち約 7 割が複数の番号を併記していることから、現行の便色調カードでの判定において、保護者が「3」と記入するかどうか判断に迷う例が多いと考えられる。

4-3 今後の方針について

2012 年度の母子手帳の改訂に伴い、従来は札幌市を含む限られた自治体のみでしか配布されていなかった便色調カードが図 1 のように全国統一され、全ての母子手帳に綴じこまれることとなった。この改訂は現行の便色調カラーカードによるスクリーニング結果、及び胆道閉鎖症の患児を持つ保護者の意見を加味して行われており、実際の胆道閉鎖症患児の便の色の実態により即したものとなった⁵⁾。

また、現行の便色調カードでは患児の便写真画像のみが記載されていたが、改訂された便色調カードではパターン画像に加えて画像の色調に沿ったカラーチャートも隣接して挿入された。便色調カードの一部は母子手帳から切り離すこともでき、切り離れたカードをオムツに近づけて直接色を比較する

こともできるようになったため、より正確な色の判断が可能になると思われる。

さらに、便色調番号記入欄を3箇所設け、それぞれ生後2週間、1か月、1～4か月用とし、スクリーニングの行われる1か月健診後も引き続き乳児の便の色に注意を払うように保護者に周知するものとなった。胆道閉鎖症においては生後1か月以降に淡黄色便を呈する遅発例も15%程度存在するとの報告があるが⁶⁾、1か月健診時にはスクリーニングで陰性となっても生後2か月までには淡黄色の便を示す患児がほとんどである。そのため、検査ハガキの提出が終わった生後1か月以降もスクリーニングが続いていることを周知し、保護者からの積極的な申告を受けることが、遅発例の患児の早期発見及び手術日齢の短縮につながると期待される。

また、改訂された検査用紙では、黄疸や尿の色もあわせてチェックするよう文面が追加された。胆道閉鎖症患児は淡黄色便に加えて、黄疸を発症して皮膚や白目が黄ばんだり、健康な患児に比べて濃い黄色の尿が見られる、といった症状が知られているため、これらの情報も併せて提供することが本症のスクリーニングに役立つと思われる。

これらの改訂により、保護者が便色の判断をしやすくなるのに加え、胆道閉鎖症に対するより多くの情報を提供することで、今後の本スクリーニングの成績の向上につながることが期待される。

便色調カードの改訂に伴って、札幌市では検査ハガキの改訂も併せて行った(図2)。検査ハガキは便色調カードとともに母子手帳に綴じこむこととし、これまでのスクリーニングと同様に、1か月健診前日に便色調番号記入欄に記入後、母子手帳から切り取って健診医に提出し、回収することとした。切り取り線の欄外には検査方法を記載し、さらに1か月健診後に便の色に変化が見られた際には当所へ連絡をするよう明記した。

札幌市では2012年以降も、改訂された便色調カードを用いて従来のスクリーニング方法に基づき

胆道閉鎖症スクリーニングを継続し、改訂された便色調カードの有効性及び本スクリーニングの有用性の検討を続けていく予定である。



図1 便色調カード (2012改訂版)

***** 生後1か月の赤ちゃんへ *****
胆道閉鎖症の検査を受けましょう

どんな病気？

胆道閉鎖症は、肝臓と腸をつなぐ胆管がうまく通らなくなると、胆汁が肝臓にたまって肝臓が硬くなるなど、命を落とすこともある病気です。生後1か月になっても、皮膚の黄ばみ（黄疸）が続き、うんちの色が黄色や白っぽくなります。

この病気を手術を受けなければ治すことができません。黄色い尿による検査で早期発見し、生後2か月ごろまでに手術を受けることで良好な結果が期待されます。

裏面の「検査の受け方」を読んで、1か月健診の際に医療機関に提出してください。

郵便はがき

0 0 3 8 5 0 5

母子スクリーニング検査係

札幌市衛生研究所

札幌市白石区菊水9条1丁目

【連絡先】
 〒065-0822 札幌市白石区菊水9条1丁目
 札幌市衛生研究所 母子スクリーニング検査係
 電話 011-833-2111（受付時間 午前9時～午後5時）
 札幌市保健センター（保健センター）〒065-0822
 札幌市保健センター 母子スクリーニング検査係
 電話 011-833-2111（受付時間 午前9時～午後5時）

検査ハガキ（表）

～生後4か月くらいまではうんちの色に注意しましょう～

検査は1か月健診の前日に行ってください
(検査は無料です)

検査の受け方

- ① 右側のカラーカードをキリトリ線から切り離します。
- ② 切り取ったカードの色とうんちの色と比べてください。

胆道閉鎖症検査用紙

記入日：平成 年 月 日

うんちの色は

番に最も近いです。

フリガナ
お子さまの氏名： _____

フリガナ
おさまの誕生日：平成 年 月 日

フリガナ
保護者の氏名： _____

住所：〒 _____

電話番号： _____ () _____

健診医療機関名： _____

③ 最も近い色の番号を左の四角の中に記入してください。
 ④ 検査用紙ハガキを切り取り、1か月健診の医療機関に提出してください。
 ⑤ 提出して2週間連絡がない場合は正常です。
 ⑥ 異常の疑いがある場合は、保健センターから精密検査の案内を差し上げますので、指定の専門医療機関で受診してください。
 検査の後に、便の色が1～3の色になった場合は衛生研究所にご連絡ください。連絡先は裏面です。

検査ハガキ（裏）

図2 胆道閉鎖症検査用紙（2012改訂版）

5. 文献

- 1) 松井陽、山口修一：便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニング,平成6年度厚生省心身障害研究「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」,74-76,1994
- 2) 松井陽、佐々木暢彦、桃谷孝之 他：便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニング,平成7年度厚生省心身障害研究「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」,76-78,1995
- 3) 水嶋好清、荒井修、花井潤師 他：札幌市における胆道閉鎖症マススクリーニング,日本マス・スクリーニング学会誌,12,23-28,2002
- 4) 野町祥介、阿部敦子、坂上絵里奈 他：タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築(1),札幌市衛研年報,32,54-61,2005

- 5) 松井陽、仁尾正記、工藤豊一郎 他：新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・治療に関する研究,厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業),1-23,2011
- 6) 松井陽、須磨崎亮、大崎牧 他：便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニング,平成10年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書,383-385,1998
- 7) 松井陽、佐々木暢彦、桃谷孝之 他：便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニング,平成8年度厚生省心身障害研究「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」,214-216,1996
- 8) 松井陽、牧たか子、須磨崎亮 他：便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニン

グ,平成 9 年度厚生省心身障害研究「効果的なマスキリーニングの施策に関する研究」,64-66,1997

9) 松井陽、須磨崎亮、大崎牧 他：便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマスキリーニング,平成 11 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総

合研究事業）分担研究報告書, 403-404,1999

10) 松井陽、須磨崎亮、大崎牧 他：便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマスキリーニング,平成 12 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書, 563-565,2000