

**研修医のための必修知識****B. 産婦人科検査法**

## Gynecologic and Obstetric Examination

**20. 新生児検査**

## Neonatal Examination

**新生児検査**

日本小児科学会の定義によれば、子宮内から子宮外生活への生理的適応過程が終了するまでの期間を新生児期といい、この時期にある乳児が新生児(neonate, newborn infant)と称され、生後1~2週間がこの時期に該当する。しかし、一般にはWHOの定義に従い、「出生時より27生日(生後4週目まで)を新生児期といい、この時期にある乳児を新生児とよぶ」がより広く使用されている。

新生児の診察は分娩直後、新生児室入室後、退院時と少なくとも3回は行われ、子宮外での生活への適応が円滑にすすんでいるかどうかを観察する必要がある。本章では新生児に行う検査のうち先天代謝スクリーニングおよび血清ビリルビン検査について解説する。

**(1) 先天代謝スクリーニング、血清ビリルビン検査****A. 先天代謝スクリーニング**

先天性代謝異常症はひとつひとつの疾患の頻度は少ないが、その種類が多いため小児の異常として占める割合は比較的多い。スクリーニングの形態としては、早期発見のために全出生児を対象として行うマス・スクリーニングと何らかの異常を示した児に対して行うハイリスク・スクリーニングがある。

マス・スクリーニングの対象とする疾患の選択の条件として

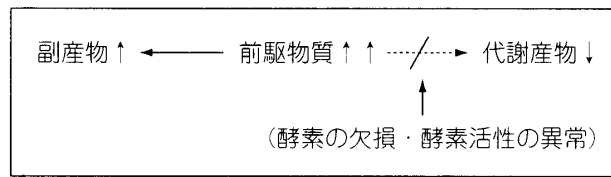
- ①多数の新生児に対してスクリーニングが可能である。
  - ②発生頻度がある程度高い。
  - ③発症以前に診断可能で、診断が簡単で安価にできる。
  - ④診断後、早期治療へとつながる体制が確立されている。
  - ⑤早期治療により障害を残さず、健全育成が可能である。
- 等が考えられる。

**(a) 先天性代謝異常症の病因**

先天性代謝異常症は1908年にイギリスのSir Archbald Garrodが提唱したと伝えられ、先天的に物質代謝が著しく異常な疾患をいう。その原因は図1に示すように生体内におけるひとつの酵素が働きをもたず、その酵素によって代謝されるべき物質が体内に蓄積されること、あるいは生成されるべき物質の欠乏などによって障害を生ずると考えられ、多くは発育するに従って臨床症状を呈する。

先天性代謝異常症はすべて遺伝性疾患であり、例外を除いて常染色体劣性遺伝である。

新生児期に発症する可能性のある代謝異常症は多々あるが、これらの多くは重篤な精神



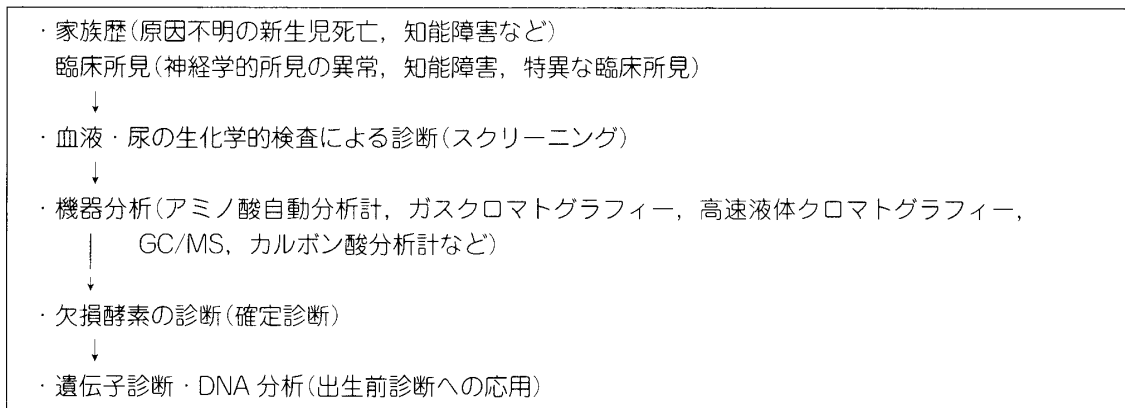
(図1)

発達遅滞を合併する。

**(b) 先天代謝異常症の診断**

新生児期に認められる非特異的的症状や家族歴が診断の手がかりになることが多いが、マス・スクリーニングを行っている疾患では臨床症状発現前に発見される。

診断は以下に示すような手順で行われる。



**(c) 先天代謝スクリーニング**

遺伝疾患スクリーニングまたは新生児スクリーニングともよばれ、新生児期に血液あるいは尿を採取し、臨床検査によって特定の異常状態を発見する方法である。

1953年に西ドイツの H. Bickel がフェニルアラニン尿症(以下 PKU)の治療法である食事療法を発見し、また同時期には PKU を早期発見しようという努力が多く研究者によって始められていた。1956年、W. Centerwall はおむつに塩化第二鉄を滴下し、PKU を発見する方法を始め、これはのちに濾紙に乳児の尿を採取して検査する方法に発展していった。

尿の定性反応によるスクリーニングとしては塩化第二鉄反応のほかに、ジニトロフェニルヒドラジン反応、ジアゾ化パラニトロアニリン反応、ベネディクト反応、トルイジンブルー反応等があり、それぞれの疾患で尿の特異な呈色反応を示すことが知られている。

1961年に R. Guthrie が乾燥血液濾紙を材料として枯草菌を用いて行う検査法を発表し、PKU のスクリーニング法として全世界に急速に普及した。また乾燥血液濾紙を材料とする方法は他の検査にも応用されるようになった。

Guthrie 法以後普及した乾燥血液濾紙を用いてスクリーニング可能な疾患を表<sup>1)</sup>に示す。

**新生児マス・スクリーニング**

PKU スクリーニングのため発表された濾紙血による方法は多くの代謝異常疾患の早期発見に貢献し、さらに1970年代にアメリカの R. Philips によって考案されたパンチイン

(表1) 濾紙血液を用いて発見可能な主な疾患

疾患名	測定物質	測定方法
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン	BIA 法
ガラクトース血症	ガラクトース ガラクトース-1-P-UDP	各種の方法 スポットテスト
ホモシスチン尿症	メチオニン	BIA 法
ヒスチジン血症	ヒスチジン	BIA 法
メープルシロップ尿症	ロイシン	BIA 法
クレチン症	TSH, T4	RIA, EIA
先天性副腎過形成症	17-OH- プロゲステロン	RIA, EIA
ピオチニダーゼ欠損症	ピオチニダーゼ	発色法
チロシン血症	チロシン	BIA 法
リジン血症	リジン	BIA 法
尿素サイクル異常症	アルギニン, オルニチン, シトル リン, アルギノコハク酸等	BIA 法
嚢胞性線維症	トリブシン	RIA
Duchenne 型筋ジストロフィー	クレアチンキナーゼ	フォトン測定
ヘモグロビン異常症	ヘモグロビン	電気泳動法
アデノシンデアミナーゼ欠損症	アデノシンデアミナーゼ	バイオアッセイ
オロチン酸尿症	オロチジン-5- リン酸脱炭酸酵素	蛍光法
$\alpha$ 1- 抗トリブシン欠損症	$\alpha$ - アンチトリブシン	蛍光法
家族性血管神経性浮腫症	C1 エステラーゼインヒビター	蛍光法
高グリシン血症	グリシン	BIA 法
Menkes kinky hair 病 Wilson 病	セルロプラスミン	オキシダーゼ活性測定
家族性高コレステロール血症	リポ蛋白	免疫泳動法, EIA 法
鉛中毒	ポルフィリン	発色法
貧血	ポルフィリン	発色法

デックス機が大量検体の正確な処理を可能にした。

わが国においては1977年10月より PKU, メープルシロップ尿症, ヒスチジン血症, ホモシスチン尿症, ガラクトース血症の5種についてマス・スクリーニングが行われることとなった。検査料金は公費負担であったが, 初期は親が希望した場合にのみ行っていた。

1984年にクレチン症, 1989年に先天性副腎過形成症という2つの内分泌疾患がマス・スクリーニングの対象疾患として加えられ, 1992年にはヒスチジン血症のスクリーニングが中止されたため, 現在わが国で行われている疾患は表2にあげたとおりである。

採血時期は生後5~7日目と定められているが, 母乳やミルクを飲み始めて少なくとも3日以上経過した後に採血を行う。血液濾紙の裏面まで十分に血液を染み込ませ, 自然乾燥させ, 乾燥後すぐ検査センターに郵送することが必要である。

Guthrie 法およびガラクトース血症の測定法を以下に説明する。

・Guthrie 法：生後 5 日目の新生児の踵を穿刺し、血液を濾紙に吸着させたものを検体とし、細菌成長阻止法(bacterial inhibition assay : BIA)という特殊な bioassay を用いて血中アミノ酸を測定する。すなわち、PKU では枯草菌芽胞を含む培地中に測定しようとするアミノ酸(フェニルアラニン)の代謝阻害剤( $\beta$ -2- チェニルアラニン)を加え、その上に検体のディスクを置きその周辺での菌の発育環の状態により目的とするアミノ酸を定量する。

・Beutler 法：大腸菌 Q396 とバクテリオファージ C21 を加えた培地に濾紙ディスクを置きその周辺の発育環を測定する。大腸菌はバクテリオファージにより溶菌するが過剰のガラクトースが存在すると溶菌されずに成長する。

・Paigen 法：濾紙ディスクをガラクトース-1-リン酸・UDP グルコース・NADP を含む反応液中でインキュベートする。ガラクトース-1-リン酸からリポース 5 リン酸へ代謝されるときに NADPH の発する蛍光をとらえることによりガラクトース 1 リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(GALT)活性の有無を判定している。正常なら反応液中に NADPH が産生され蛍光を発する。

## ハイリスク・スクリーニング

他の代謝異常疾患については、新生児期における非特異的症状(痙攣、意識障害、嘔吐、呼吸障害、筋緊張低下、異様な体臭・尿臭、発育障害、皮膚の異常、発育障害等)を認めただ場合にスクリーニングを行う。

簡易測定法により測定可能なものとしては血中グルコース、アンモニア、ケトン体、乳酸等がある。尿、血液のスクリーニングで異常を認めた場合、診断確定のための血中アミノ酸分析、尿中アミノ酸分析を行う。

## B. 血清ビリルビン検査

新生児にみられる黄疸はほとんどが生理的なもので胎内から胎外生活へ変化する際の適応の一環として認められる。血清ビリルビンの値は生後 3~5 日でピークに達し、その後は徐々に減少していくという過程をとる。しかし、さまざまな要因により、生理的基準をこえる黄疸の発症をみる場合があり、この病的黄疸を早期診断・早期治療することにより核黄疸を防止することが可能となる。

新生児黄疸の発症機序としては図 2<sup>2)</sup>で示したビリルビン代謝経路において

- ①ビリルビンの産生過剰
- ②肝臓へのビリルビンの取り込み・細胞内輸送の一過性欠如
- ③ビリルビンの排泄の低下

(表 2) 日本で行われている新生児マス・スクリーニング対象疾患とその検査法

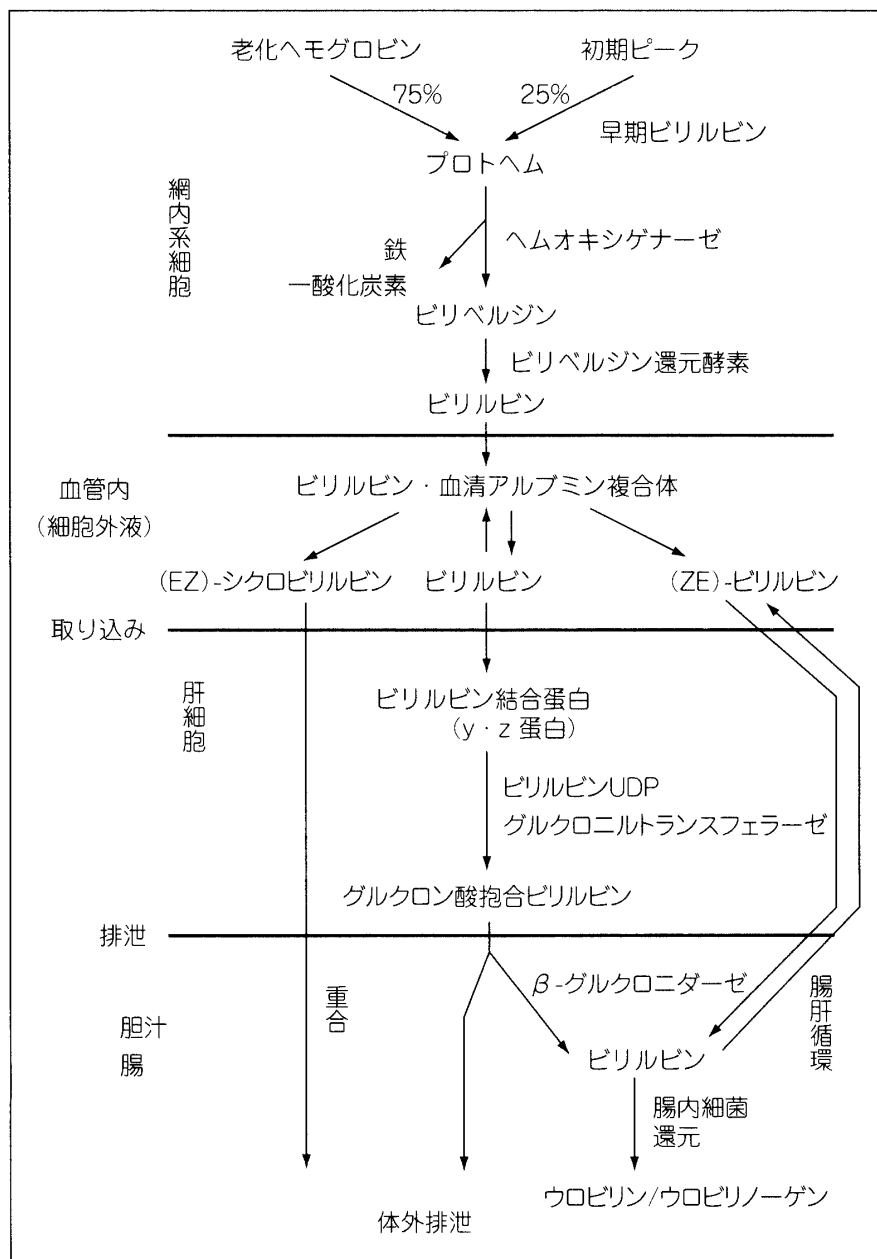
疾患	測定物質	検査法
アミノ酸代謝異常症 フェニルケトン尿症 メープルシロップ尿症 ホモシスチン尿症	フェニルアラニン ロイシン メチオニン	Guthrie 法 Guthrie 法 Guthrie 法
糖質代謝異常症 ガラクトース血症	ガラクトース ウリジルトランスフェラーゼ	Paigen 法 Beutler 法
先天性甲状腺機能低下症 先天性副腎過形成症	TSH, T4 17-OH プロゲステロン	RIA, EIA EIA

④腸肝循環の亢進

が一過性にみられることによるものと考えられている。

これが病的と考えられるかどうかについては次に示すような基準で示され、血清ビリルビン値の検査を行うことによって判定する。

- ・ 早発性黄疸：生後24時間以内に起こる顕性黄疸
- ・ 5mg/dl/日以上の上昇
- ・ 高ビリルビン血症(正期産児：総ビリルビン値15mg/dl 以上, 早産児：12mg/dl 以上)
- ・ 直接ビリルビン値の上昇(2mg/dl 以上)
- ・ 遷延性黄疸
- ・ 黄疸以外に他の異常所見を伴う。



(図2) ビリルビンの代謝経路

(a) 新生児黄疸の諸検査

1. イクテロメーター

イクテロメーターは5段階の淡～濃黄色調縞のはいった透明な合成樹脂ガラスのできた機器で、新生児の鼻に透明部分を押し当てその色調の段階を肉眼的に評価するものである。

簡便ではあるが、部屋の明るさや測定者の経験に左右され、客観性に乏しい。

2. 経皮的ビリルビン濃度測定法(ミノルタ黄疸計)

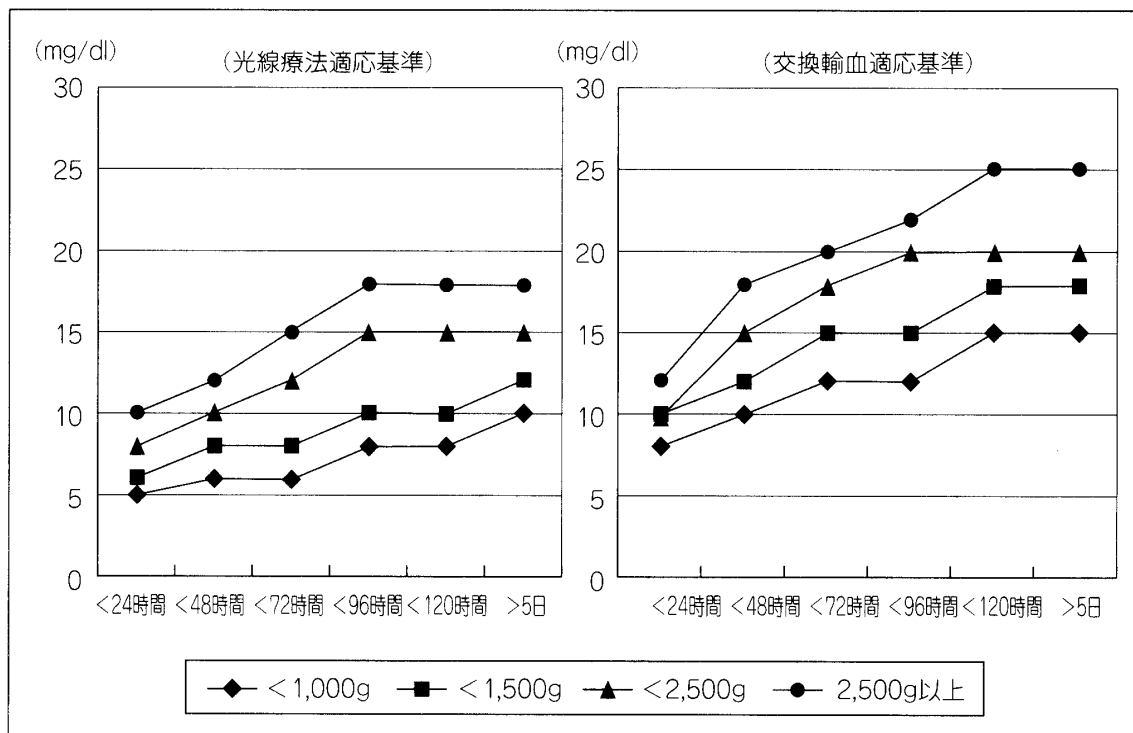
プローブを皮膚に押し当てて血液を押し出した状態で光を発し、皮膚と皮下組織に分布するビリルビン濃度を測定するものである。黄疸計が22以上を示す場合には採血を行い、血清ビリルビン濃度を調べる必要がある。この測定法は簡便で再現性にすぐれ、血清ビリルビン値との相関も良好<sup>3)</sup>であるが、早発性の高ビリルビン血症や未熟児では応用できないこと、人種間による差異が生ずるなどの問題点がある。

3. 血清総ビリルビン濃度の測定

ベッドサイドにおいては分光光度法を用い、各種ビリルビノメーターによる簡易測定が一般的であるが、検査室でのビリルビンの測定はジアゾ法(ビリルビンがジアゾ試薬と反応してアゾビリルビンとなって呈色する)を用いて総ビリルビン値と直接型ビリルビン値が定量される。分光光度計による検査は溶血が高度の時は影響を受けやすい。

4. 血清アンバウンドビリルビン濃度の測定

ビリルビンの生体内での存在は直接型と間接型のふたつに分類される。新生児においては末梢組織や網内系で作られた間接型ビリルビン(脂溶性)は、循環血液中では大部分が



(図3) 血清総ビリルビン濃度による光線療法交換輸血の適応基準

アルブミンと結合して存在し、肝臓に運ばれてグルクロン酸抱合され、直接型ビリルビン(水溶性)に変換される。直接型ビリルビンは胆汁中に排泄される。間接型ビリルビンの極微量はビリルビンのプロピオン酸基がイオンに解離し、血液中に溶解して存在し、遊離(アンバウンド)ビリルビンとよばれている。

極小未熟児において血清総ビリルビン値の上昇はなくても核黄疸の発症をみることがあり、血清中のアルブミンに結合していない遊離型非抱合ビリルビン(アンバウンドビリルビン)の値が関係することが知られてきた。アンバウンドビリルビンは血液脳関門を通過しやすいことが指摘され、重症仮死の新生児や早産児においては血清総ビリルビン値だけでなくアンバウンドビリルビンの測定が必要である。

1977年には中村らは、アンバウンドビリルビンの測定法として Jacobsen が報告したペルオキシダーゼ法を改良した GOD-POD(Glucose Oxidase-Peroxidase)法を考案<sup>4)</sup>した。これはブドウ糖に GOD を作用させて過酸化水素を発生させ、その存在下ではアンバウンドビリルビンは POD によって酸化されるが、アルブミンと結合したビリルビンは酸化されないことを利用したものであり、その反応速度からアンバウンドビリルビンの濃度を測定する方法である。

さらに1982年にはアローズ社より微量血清より総ビリルビン値(分光光度法)とアンバウンドビリルビン値(GOD-POD 法)を自動測定する UB-Analyzer が開発され市販されている。

児の中樞神経障害を引き起こす核黄疸の予防のため血清ビリルビン値の検査は必要であり、生理的黄疸の範囲を逸脱する高ビリルビン血症には治療を必要とする。その適応基準として中村らによる基準<sup>5)</sup>を図 3, 表 3 に示す。

#### 《参考文献》

- 1) 成瀬 浩, 松田一郎編. 新生児マススクリーニングハンドブック. 南江堂, 1989
- 2) 伊藤 進, 大西鐘壽. 新生児高ビリルビン血症. 小児内科 1997; 29(増刊号): 1179—1186
- 3) 山内芳忠, 山内逸郎. 経皮的ビリルビン濃度測定法 正確度, 信頼性の検討. 日児誌 19; 3: 384—391
- 4) Nakamura H, Lee H. Microdetermination of unbound bilirubin in icteric newborn sera: an enzymatic method employing peroxidase and glucose oxidase. Clin Chim Acta 1977; 79: 411—417
- 5) 神戸大学医学部小児科編 新版未熟児新生児の管理(第4版)高ビリルビン血症の管理. 日本小児医事出版社, 2000

〈西尾順子\*, 荻田幸雄\*〉

\* Junko NISHINO, \* Sachio OGITA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Osaka City University, Osaka

Key words: Neonatal screening · Bacterial inhibition assay(BIA) · Hyperbilirubinemia  
· Unbound bilirubin