

日本医師会雑誌 第140巻・特別号(2)
THE JOURNAL OF THE JAPAN MEDICAL ASSOCIATION

現状からアプローチする プライマリケア

監修 跡見 裕 磯部 光章
井廻 道夫 北川 泰久
北原 光夫 弓倉 整

編集 日本医師会学術企画委員会



日本医師会
<http://www.med.or.jp/>

小児の黄疸

Jaundice in Childhood

乾 あやの
Ayano Inui

症状からどのような疾患を考えるか

小児期における黄疸をきたす疾患は、生後 6 か月未満と以降で大きく異なる。図 1, 2

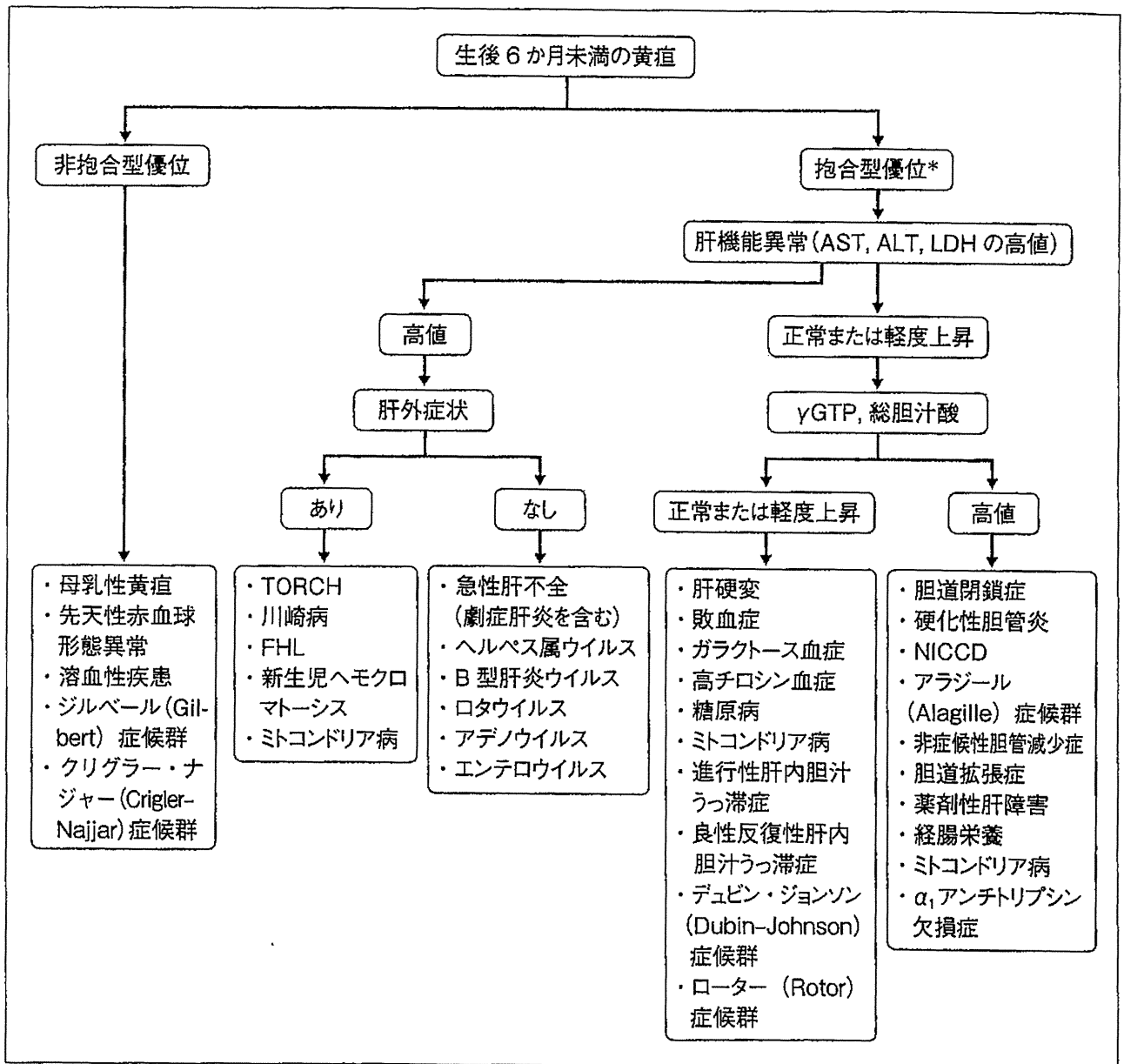


図 1 乳児期早期にみられる黄疸をきたす疾患

* 直接型ビリルビン $\geq 1.5\text{mg/dl}$ あるいは直接型ビリルビン / 総ビリルビン ≥ 0.15

TORCH; toxoplasma, rubella, cytomegalo- and herpes-virus (トキソプラズマ・風疹・サイトメガロ・ヘルペスウイルス)

FHL; familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (家族性血球貪食性組織球症)

NICCD; neonatal intrahepatic cholestasis by citrin deficiency (シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞)

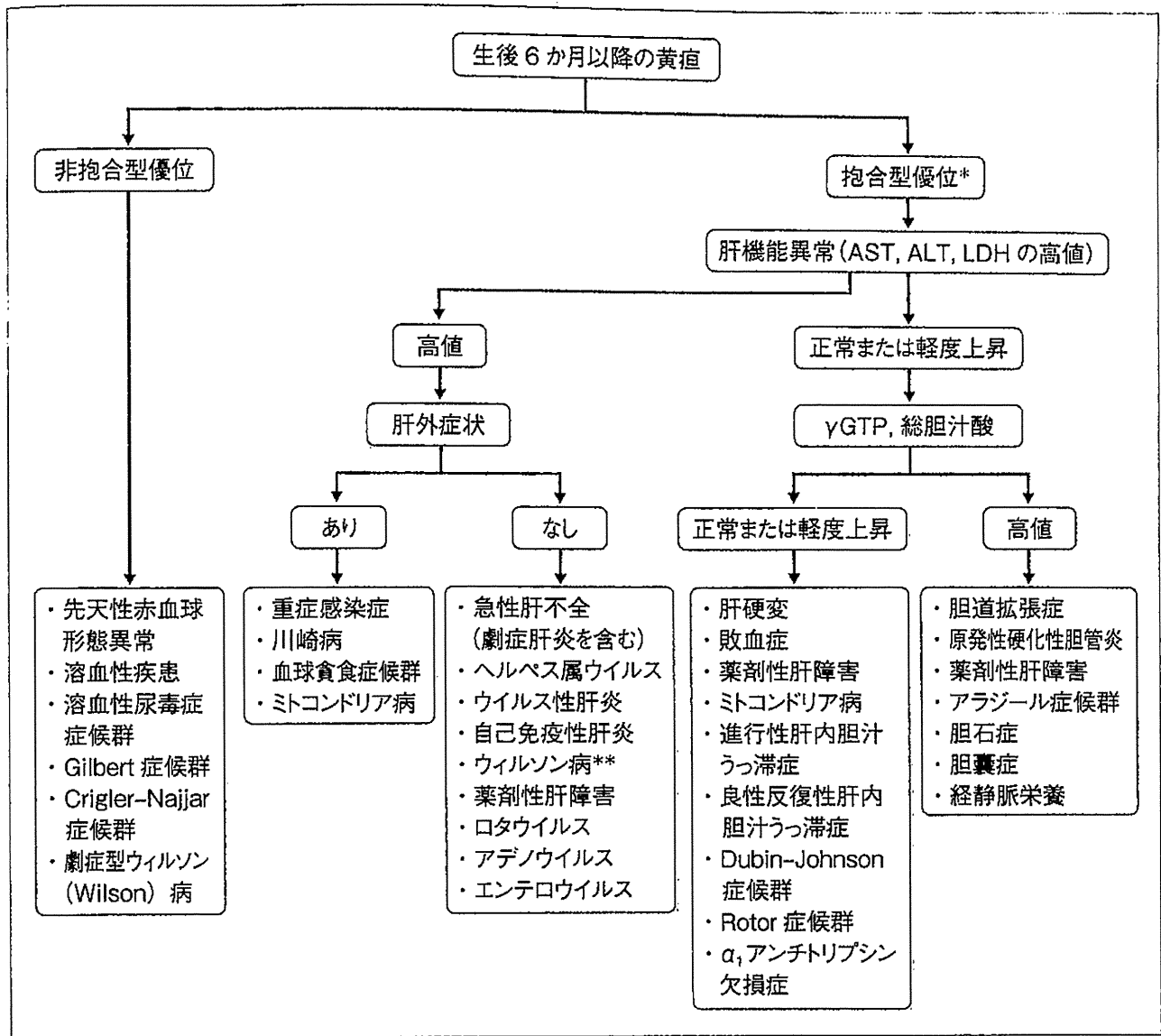


図2 乳児期以降にみられる黄疸をきたす疾患

* 直接型ビリルビン $\geq 1.5\text{mg/dl}$ あるいは直接型ビリルビン / 総ビリルビン ≥ 0.15

** ウィルソン病の発症は4歳以降

病態生理

① 症状の出現する病態

黄疸はビリルビン代謝の破綻によって生じる症状であり、溶血などのビリルビンの過剰な産生とその処理（排泄）の異常により認められる。

ビリルビンはヘモグロビンなどのヘム蛋白の最終代謝産物であり、肝臓や脾臓などの網内系でヘム酸化酵素によりビリベルジンに酸化され、さらにビリベルジン還元酵素などによりビリルビンとなって血中に移行する。これはアルブミンと結合し、水への溶解性が低く、非抱合型ビリルビンとよばれる。また、非抱合型ビリルビンはアルコール処理により

初めてジアゾ試薬に対して反応するため、間接型ビリルビンともよばれる。

この間接（非抱合）型ビリルビンは、肝臓に運ばれ肝細胞内のUDP-グルクロン酸転移酵素によりグルクロン酸抱合され水溶性の抱合型ビリルビンとなる。抱合型ビリルビンは、アルコール処理なしにジアゾ試薬と直接反応するため、直接型ビリルビンと名づけられている。直接（抱合）型ビリルビンは胆汁酸、コレステロール、リン脂質などとともに胆汁として毛細胆管へ排泄され、毛細胆管から細胆管、小葉間胆管、さらに肝管を経て総胆管となり、膵管と合流して十二指腸へ流出する。

腸管に排泄された直接型ビリルビンは腸内細菌により脱抱合され、再び間接型ビリルビンとなり、一部は胆汁酸とともに、主に回腸末端から再吸収され、門脈を経て肝臓に戻る腸肝循環を繰り返す。再吸収されなかった直接型ビリルビンは、腸内細菌の酵素活性により還元されウロビリノーゲンとなり、その後、自己酸化されウロビリニンとなる。ウロビリノーゲンは無色であるがウロビリンは橙黄色であり、これが便色となる。

図3に病態とその主な原因を示す。

が、肝外症状がみられる場合は、全身疾患や高サイトカン血症の一部として肝臓が標的臓器になっている。新生児ヘモクロマトーシスでは易出血性、血球貪食症候群 (FHL を含む) では高熱、ミトコンドリア病では神経、筋、腓などミトコンドリアが豊富な臓器の症状が合併する。

各種肝内胆汁うっ滞症（進行性肝内胆汁うっ滞症、良性反復性肝内胆汁うっ滞症、アラジール症候群など）では、皮膚掻痒感が特徴的である。

② 他の随伴する症状

随伴する症状については図1, 2に示した

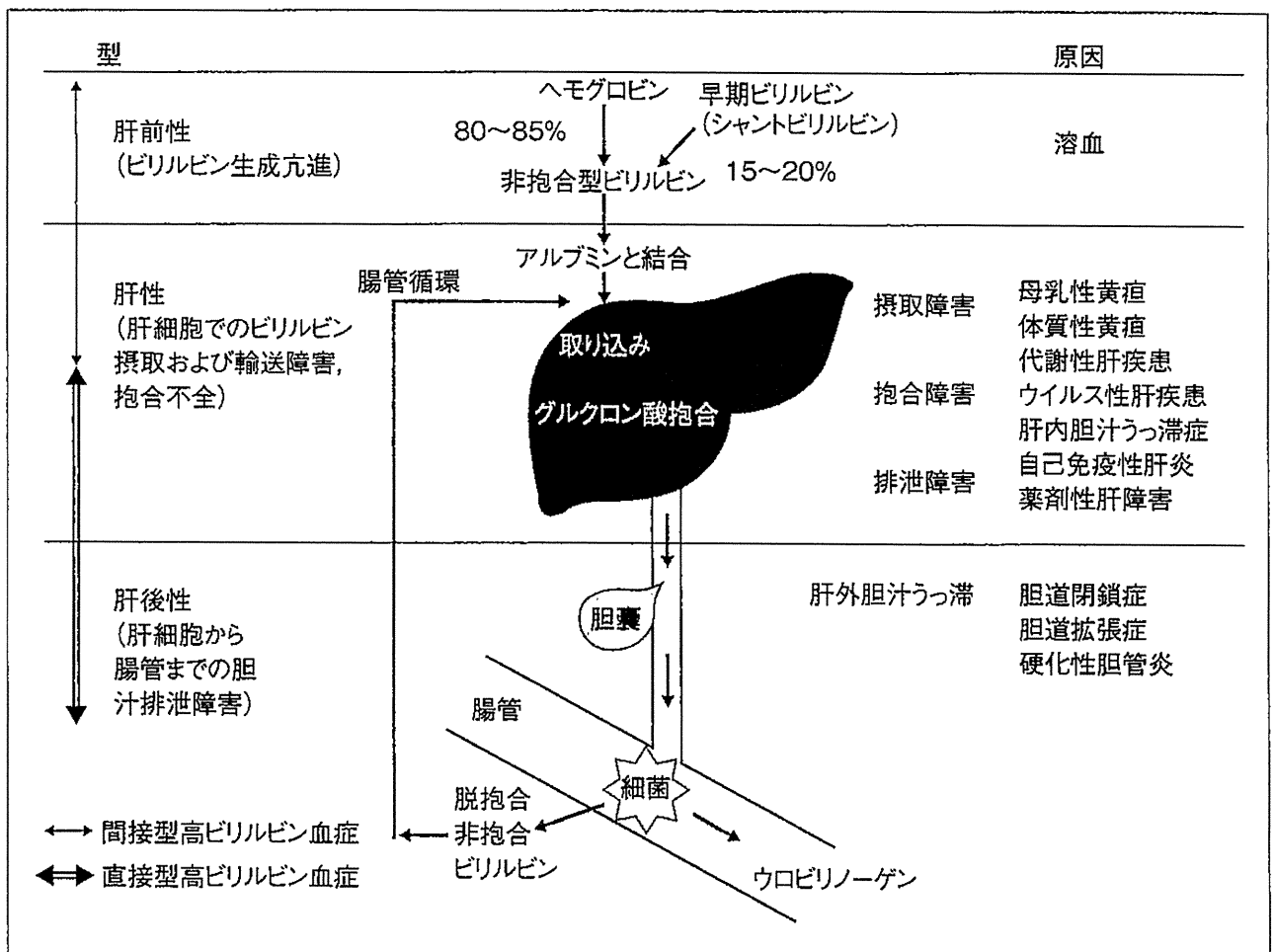


図3 黄疸が発現するメカニズム

アプローチの方法²⁾

① 病歴を慎重にとる

家族歴を含めた病歴を詳細に聴取すること

により、得られる情報は多い。特に、黄疸がいつごろから持続しているのか、消失する期

間があるのか、急に出現したのか、前述した随伴症状があるのか、などを聴取することで、ある程度の疾患が絞られる。

新生児期に最も高い頻度で相談されるのは母乳性黄疸である。これは間接型ビリルビン血症である。母乳性黄疸では、眼球結膜は黄色に染まり、皮膚は橙色のような色調である。どす黒い色調の黄疸は高度の直接型ビリルビン血症のことが多く、貧血があると黄疸は目立つ傾向がある。重要な点は便の色調であり、実際に便を観察することが重要である。おむつにしみ込んだ便や尿と一緒に排泄された便は、たとえ白色便であっても便色を見誤ることがある。疑った場合は浣腸を行い、便を観察する。

年長児では、家族が黄疸に気づかないことも多く、「友人に顔が黄色いと言われた」あるいは「ウーロン茶やコーラのような尿が出る」などから黄疸の出現時期が推定できる。

健康食品を含む薬物の服用の有無、輸血歴などについても詳細に聴取する。海外渡航歴は、同居者についても聴取することが重要である。

② 身体所見をみる

新生児や乳児では、正常でも肝を触知することが多い。打診での肝濁音界の消失や、肝が剣状突起から右肋骨弓のいかなる部分でも触知できない場合は肝萎縮を疑う。これに意識障害が伴う場合は劇症肝不全を疑う。意識

障害があるにもかかわらず、肝が触知できる場合はウイルソン病、血球貪食症候群、ミトコンドリア病などを疑う。

肝硬変では右肋骨弓下で肝を触知することは少ない。むしろ剣状突起下で触知する。

黄疸がみられる場合は必ず左肋骨弓下も触診し、脾腫の有無を確認する。脾腫がみられる場合は、肝硬変、劇症肝炎型ウイルソン病や血球貪食症候群を疑う。

③ すぐに行える検査

便と尿を直接別々に見ることは重要であり、前述したように、浣腸をかけて便を観察する。また、超音波がある施設では、肝の超音波検査にて胆道拡張症は比較的容易に診断できる。

④ 見落としはならないポイント

総ビリルビン値に関係なく直接ビリルビンが1.5 mg/dl以上を示すのは、明らかに異常であり、胆汁うっ滞があると判断する。

総ビリルビン値に占める直接ビリルビン値が15%以上であれば、直接ビリルビン優位と判断する。

⑤ 専門医への紹介のタイミング

前述した基準で直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症と診断されれば、すみやかに専門医へ紹介する。

○専門医のアプローチ○

① 診断法

図1, 2に示したように、小児期に黄疸をきたす疾患は多岐にわたる。ある程度の疾患を絞り込む。黄疸が全身疾患の随伴症状によるものか、肝・胆道系によるものかを診断する。肝胆道疾患と診断されれば、可能な限り肝生検を行って、確定診断、疾患の進行度を把握する。

② 治療法

急性肝不全や血球貪食症候群では、血漿交換を中心とした人工肝補助療法が必要となる。また、内科的に救命できるか、肝移植を選択すべきかを集中治療科と合同で判断する。

文献

- 1) 藤澤知雄：黄疸。小児内科 2011；43 増刊号：印刷中。
- 2) 小松陽樹，乾あやの，十河 剛他：黄疸。小児内科 2000；32(4)：453-460。

良性反復性肝内胆汁うっ滞

日衛嶋栄太郎^{*,**} 十河 剛^{**} 小松陽樹 乾 あやの 藤澤知雄

はじめに

1959年に Summerskill と Walshe らは反復性の肝内胆汁うっ滞症を Summerskill 症候群として報告した¹⁾。この疾患は年齢に関係なく発症し、発作的に痒痒と直接型優位の高ビリルビン血症、高胆汁酸血症をきたすというエピソードをくり返す。発作は数週間から数か月程度は持続するが、自然経過で軽快する。最近では、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis: BRIC) とよばれることが多いので、本稿では BRIC とよぶ。BRIC の診断基準は次のとおりである。① 痒痒と胆汁うっ滞を伴う黄疸を何度もくり返す。② 発作時の肝生検で肝内胆汁うっ滞がみられる。③ 胆道造影で肝内外の胆管に異常を認めない、④ ほかに肝内胆汁うっ滞を起こす原因がない。⑤ 数か月から数年の無症状期がある²⁾。

1 病態

まれな疾患であり、性別、人種に発生率の差はない。発症時期は乳児期から成人までさまざまであるが、報告の多くは小児例である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝とされ、責任遺伝子は家族性進行性肝内胆汁うっ滞 (progressive familial intrahepatic cholestasis: PFIC) と同一である (表)。BRIC 1 型の責任遺伝子は PFIC 1 型と同様 18q21 染色体上にある *ATP8B1* であり、P-type ATPase のひとつである FIC1 タンパクをコードしている。FIC1 タンパクは肝臓だけでなく小腸や膵臓などにも発現しており、肝臓においては毛細胆管を形成する肝細胞の細胞膜に局在している³⁾。FIC1 タンパクの働きはいまだ不明な部分があるが、細胞膜において、脂質二重層の外層にあるホスファチジルセリンなどのリン脂質を内層に転移 (flip) する働きがあると考えられている。

表 PFIC, BRIC の責任遺伝子, 臨床像

	PFIC 1 型	PFIC 2 型	PFIC 3 型	BRIC 1 型	BRIC 2 型
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体劣性
遺伝子座	18q21	2q24	7q21	18q21	2q24
責任遺伝子	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>	<i>ABCB4</i>	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>
コードするタンパク	FIC1	BSEP	MDR3	FIC1	BSEP
タンパクの機能	aminophospholipid flippase	bile acid secretion	phosphatidylcholine secretion	aminophospholipid flippase	bile acid secretion
発症時期	新生児期～乳児期	新生児期～乳児期	新生児期～成人	新生児期～成人	新生児期～成人
血清 γ GTP	低値～正常	低値～正常	高値	低値～正常	低値～正常
肝硬変への進行	あり	あり	あり	基本的にはなし	基本的にはなし

(藤澤⁷⁾ 2010 より一部改変)

Hiejima Eitaro · Sogo Tsuyoshi · Komatsu Haruki · Inui Ayano · Fujisawa Tomoo

* 京都大学医学部附属病院小児科 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

TEL 075-751-3297 E-mail: hietaro@kuhp.kyoto-u.ac.jp

** 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓・消化器部門

FIC1 タンパクが欠損すると毛細胆管側の細胞膜は「不均等な」脂質の配置が崩れ、疎水性の胆汁酸による障害を受けやすくなり、結果として胆汁うっ滞を起こすとも考えられている⁴⁾。

一方、BRIC の中に *ATP8B1* に変異を認めず、2q24 染色体上にある *ABCB11* に変異を認める例がみつき、BRIC 2 型とよばれるようになった。*ABCB11* は PFIC 2 型の責任遺伝子でもあり、BSEP (bile salt export pump) タンパクをコードしている。BSEP タンパクは肝細胞膜の毛細胆管側に局在しており、胆汁酸を肝細胞から毛細胆管に輸送するトランスポーターである。このように BRIC は遺伝子異常により、それぞれ 1 型、2 型に分けられるが、これらを臨床的に鑑別することは困難である。また、PFIC が持続する胆汁うっ滞のため肝硬変に進行する疾患であるのに対し、BRIC は胆汁うっ滞を発作的にくり返すが、一過性であり、肝臓に永続的な障害を残さないとされる。同一の遺伝子異常に表現型の相違がみられることの理由には不明な点も多いが、責任遺伝子がコードするタンパク機能の障害の程度によって決まるとされる。BRIC 1 型で認められる *ATP8B1* の変異部位は PFIC 1 型とは異なり、FIC1 タンパクの機能にあまり重要でない部位に生じているとも報告されている⁵⁾。

II 症状

平常時には症状がなく、発作的に黄疸が出現する。症状は皮膚掻痒で始まって、数日後に黄疸、褐色尿が続くことが多く、症状が寛解に向かうときは皮膚掻痒から改善することが多い⁶⁾。そのほか、脂溶性ビタミンの吸収不良のためビタミン K 欠乏症による出血傾向、食欲不振や不眠を合併することもある。発作は数週間から数か月程度持続するが、いずれも自然経過で改善する。また、感染症、妊娠などの強いストレスや経口避妊薬の摂取内服が発作の契機となることがある。一般的に、発作の頻度は加齢とともに減少するといわれている。



図 黄疸発作時の電子顕微鏡所見
(済生会横浜市東部病院こどもセンターの症例)
毛細胆管上皮の腫大した微絨毛や、毛細胆管内に粗大な顆粒状の胆汁が認められた。

III 検査所見

発作時は PFIC 1 型、2 型と同様、直接ビリルビン、血清総胆汁酸、血清アルカリホスファターゼの高値を認めるが、 γ GTP は多くの症例では正常値である。胆汁うっ滞があるにもかかわらず γ GTP 値が上昇しない点の特徴的であり、診断的価値がある。血清 AST、ALT 値は正常のことが多いが、正常上限値の 2~3 倍になる例もある。

超音波検査や胆道造影などの画像検査では肝内外の胆管閉塞を認めない。黄疸発作期の肝生検の主な所見は肝内胆汁うっ滞であり、とくに小葉中心性に肝細胞、Kupffer 細胞に胆汁の沈着、胆汁栓が認められる。炎症所見は乏しく、存在しても軽度である。線維化は伴わないか軽度に認められる程度であり、高度な線維化はほとんどみられない。BRIC の電子顕微鏡所見に関する報告は少ないが、毛細胆管内に粗大な顆粒状の胆汁が認められるとも報告されている^{7,8)}。これは PFIC-1 でみられる Byler's bile の特徴と類似している。筆者らが経験した BRIC 例の電顕像を図に示すが、

毛細胆管上皮の腫大した微絨毛や、毛細胆管内に粗大な顆粒状の胆汁が認められた。発作間欠期には生化学所見にも肝組織学にも異常を認めないとされる。

IV 治療

1. 内科的治療

効果的な治療や予防法はない。コレステラミンやフェノバルビタール、ウルソデオキシコール酸など用いられることはあるが、著明な効果は認められない。リファンピシンが胆汁うっ滞の寛解に効果的であったとする報告もある⁹⁾。黄疸が遷延する場合には脂溶性ビタミン (A, E, D, K) を投与する。

最近、*ATP8B1* 遺伝子異常において *FIC1* タンパクの発現が低下する原因のひとつに *FIC1* タンパクの折り畳みに異常があり、*in vitro* でシャペロンタンパクである 4-phenylbutyrate を使用したところタンパク発現が増えたという実験が報告された¹⁰⁾。臨床試験はまだ行われていないが、今後 PFIC 1 型や BRIC 1 型の新しい治療薬として期待される。

2. 外科的治療

PFIC では部分的胆汁外瘻 (partial external biliary diversion : PEBD) が胆汁うっ滞による症状の改善に有効とされている。BRIC においても同様の効果が期待されるが、胆汁うっ滞は発作性であるため、この永続的に外瘻を置く治療法は選択されない。BRIC の発作期に内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage : NBD) を一時的に留置することで、速やかに症状の改善が得られたという報告もある¹¹⁾。

BRIC における胆汁うっ滞は自然に軽快して、基本的に予後は良好とされ、通常肝移植の適応はない。しかし、発作期間中は重症の黄疸や耐えがたい瘙痒、脂肪便、体重減少に悩まされることがある。海外では、このような QOL が著しく損なわれる例に肝移植が選択されることがある⁸⁾。

Key Points

- ① BRIC 1 型, 2 型, PFIC 1 型, 2 型は肝内胆汁うっ滞があるにもかかわらず、血清 γ GTP が上昇しない。これは胆汁うっ滞を示す疾患の鑑別において最も重要である。
- ② BRIC 1 型と 2 型の責任遺伝子はそれぞれ PFIC 1 型と 2 型の責任遺伝子と同一である。
- ③ PFIC は進行性であり、致命的な経過をとる。一方、BRIC は黄疸発作をくり返すが、一過性であり、生命予後は良い。

文 献

- 1) Summerskill WH, Walshe JM : Benign recurrent intrahepatic "obstructive" jaundice. *Lancet* 2 : 686-690, 1959
- 2) Tygstrup N, Jensen B : Intermittent intrahepatic cholestasis of unknown etiology in five young males from the Faroe Islands. *Acta Med Scand* 185 : 523-530, 1969
- 3) Verhulst PM, van der Velden LM, Oorschot V, et al : A flippase-independent function of *ATP8B1*, the protein affected in familial intrahepatic cholestasis type 1, is required for apical protein expression and microvillus formation in polarized epithelial cells. *Hepatology* 51 : 2049-2060, 2010
- 4) Cai SY, Gautam S, Nguyen T, et al : *ATP8B1* deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology* 136 : 1060-1069, 2009
- 5) Folmer DE, van der Mark VA, Ho-Mok KS, et al : Differential effects of progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 mutations on canalicular localization of *ATP8B1*. *Hepatology* 50 : 1597-1605, 2009
- 6) Friedman JR, Russo P, Flick J, et al : Cases in pediatric gastroenterology from the Children's Hospital of Philadelphia : a 14-year-old boy with jaundice and pruritus. *Med Gen Med* 6 : 61, 2004
- 7) 藤澤知雄 : Summerskill 症候群 (良性反復性肝内胆汁うっ滞). 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 13, 肝・胆道系症候群 (2 版) I 肝臓編 (上), 日本臨牀社, pp388-391, 2010
- 8) Tygstrup N, Steig BA, Juijn JA, et al : Recurrent familial intrahepatic cholestasis in the Faeroe

- Islands. Phenotypic heterogeneity but genetic homogeneity. *Hepatology* 29 : 506-508, 1999
- 9) Cançado EL, Leitão RM, Carrilho FJ, et al : Unexpected clinical remission of cholestasis after rifampicin therapy in patients with normal or slightly increased levels of gamma-glutamyl transpeptidase. *Am J Gastroenterol* 93 : 1510-1517, 1998
- 10) van der Velden LM, Stapelbroek JM, Krieger E, et al : Folding defects in P-type ATP8B1 associated with hereditary cholestasis are ameliorated by 4-phenylbutyrate. *Hepatology* 51 : 286-296, 2010
- 11) Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, et al : Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 43 : 51-53, 2006

「小児内科」投稿規定

■ 本誌は小児内科に関連する原稿で症例報告に限ります。他誌に発表されたもの、または投稿中のものは御遠慮下さい。

■ 原稿の採否は編集委員会におまかせ下さい。また編集方針に従って原稿の加筆、削除などをお願いすることがあります。

■ 筆者校正は原則として1回行います。共著の場合は校正者を指定して下さい。

■ 原稿送付の際、原稿(図・表・写真含む)のコピーを1通同封して下さい。

■ 原稿枚数について

症例 15枚以内、図・表6点以内
超過分につきましては実費をいただきます。

■ 図・写真・表について

1. 図、写真、表は本文中に貼り付けしないで、必ず1枚ずつ別紙に貼り付けて下さい。
2. 写真については手札以上の鮮明なものをお願いします。写真も図として番号を付けて下さい。
3. 原色刷をご希望の場合は実費をいただきます。

■ 執筆について

1. 原稿用紙は400字詰横書きのものを使用して下さい。
2. 楷書、新かなづかいで、句読点は正確に付けてお書き下さい。
3. 外国語、外国人名、地名、薬品名は原語のまま用い、タイプまたは活字体でお願いします。また固有名詞以外は小文字にして下さい。一

般に日本語化しているものは、片かなにして下さい。

4. 度量衡の単位は mm, cm, m, ml, dl, l, μg, mg, g, kg, °C などと記して下さい。
5. 論文中たびたび繰り返される語は略語を用いて結構ですが、初出の際は正式の語を用いて“以下…と略”と断って下さい。
6. パーソナルコンピュータによる原稿は、20字×20行に印字して下さい。

■ 文献について

1. 文献は主要なもののみ20点以内に限りします。
2. 著者3名以上の場合は、“…、他”“…、et al”として下さい。
3. 文献の引用番号は本文の引用順とし、本文中の引用個所には必ず右肩に番号をお付け下さい。

■ 器械・薬剤論文につきましては、特別有料掲載制度をご利用下さい。

■ 別刷について

1. 掲載論文には別刷30部および掲載誌1部を無料進呈いたします。
2. それ以上の別刷をご入用の場合は、50部単位でお申し込み下さい。

■ 原稿送付先

簡易書留郵便でお送り下さい。

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目35-4
(株)東京医学社「小児内科」編集部
TEL 03-3811-4119 (代表)

皮膚が黄色い

角田知之* 乾 あやの

I 問診の内容：何を訊くか

皮膚が黄色くみえる場合は、黄疸とカロチン血症を考える。

1. カロチン血症

カロチン血症とは、血中カロチノイド濃度が上昇し角質に沈着することで皮膚が黄染することである。カロチノイドとはβカロテンやリコピンなどの総称であり、みかんや野菜ジュース、緑黄色野菜に多く含まれる。カロチン血症では眼球結膜や粘膜が黄染しない点で黄疸と鑑別できるが、正確には血清ビリルビンの測定が必要である。慢性腎不全などの基礎疾患がある場合を除いて有害な過剰症は報告されていない

2. 黄疸

黄疸とはビリルビン代謝の破綻により血清ビリルビンが増加し組織に沈着することで、眼球強膜や皮膚が黄染することである。一般に、総ビリルビンが2~3 mg/dLになるとまず眼球強膜に黄染を生じ、さらに高値になるにつれて皮膚黄染を認めるようになる。血中ビリルビンの上昇に伴い、直接ビリルビンが尿中に排泄されるようになるため尿が褐色を呈する。閉塞性黄疸では白色便を認める。新生児期には生理的に黄疸が生じうる。

皮膚の黄染をみた場合には、下記の点に注意して問診をする。

現病歴：黄疸に気がついた時期、合併症状（発熱、腹痛、嘔気・嘔吐、皮疹搔痒感、食欲体重減少）、便や尿の色調変化、食事歴（かんきつ類・緑黄色野菜・野菜ジュースの多量摂取、母乳摂取状況、生牡蠣やシカ・イノシシ・ブタの生肉摂取歴）、薬物摂取歴など。

既往歴：妊娠経過中や周産期の異常の有無、マスキングの結果など。

家族歴：貧血や黄疸、肝疾患、体質性黄疸の家族歴、両親の出身国など。

II 診察（検査）の流れ

黄疸をきたす疾患は多彩であり、間接ビリルビンまたは直接ビリルビンの上昇のいずれでも生じうる。ビリルビン代謝の詳細は成書にゆずるが、表に黄疸をきたす主な疾患をビリルビン代謝の流れに沿って分類した。好発年齢により、生後6か月未満と生後6か月以降とに大きく分けて考えることができる。図1, 2に大まかな鑑別の流れを示す。

黄疸は全身疾患の一症状として認める場合もあり、全身を詳細に診察することが重要である。間接型ビリルビン血症では橙色のような色調だが、高度の直接型ビリルビン血症ではどす黒い色調となる。意識障害は劇症肝不全や高アンモニア血症を伴う代謝異常などで認められ、発熱は血球貪食症候群（familial hemophagocytic lymphohistiocytosisを含む）や感染による肝障害に伴って認められる。肝臓は新生児や乳児期には正常でも右季肋下に一横指程度触知することが多いが、急性肝炎の初期や門脈圧亢進、肝細胞への異常蓄積を伴う代謝異常症では肝臓はさらに腫大する。肝硬変や先天性肝線維症の進行例では左葉が腫大するため

Tsunoda Tomoyuki Inui Ayano

* 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓消化器部門

〔〒230-8765 横浜市鶴見区下末吉 3-6-1〕

TEL 045-576-3000 FAX 045-576-3525

E-mail : t_tsunoda@tobu.saiseikai.or.jp

表 黄疸をきたす主な疾患

間接ビリルビン上昇	ビリルビン過剰産生	溶血	血管内溶血（母児間血液型不適合，赤血球膜異常，赤血球酵素欠損，サラセミア，鎌状赤血球症，自己免疫性溶血性貧血，薬剤性溶血性貧血など），血管外溶血（脾腫，血腫），劇症型 Wilson 病
		感染症	溶血性尿毒症症候群，マラリア
	肝細胞のビリルビン取り込み低下		肝血流低下，薬剤性（リファンピシン，プロベネシド）
	肝細胞のビリルビン抱合障害		母乳性黄疸，甲状腺機能低下症，薬剤性，Gilbert 症候群，Crigler-Najjar 症候群
直接ビリルビン上昇	肝細胞のビリルビン排泄障害		Dubin-Johnson 症候群，Rotor 症候群
	肝細胞障害		肝炎（ウイルス性，自己免疫性），薬剤性肝障害，肝硬変，ガラクトース血症，チロシン血症，糖原病，ミトコンドリア病，敗血症，TORCHES
	胆汁うっ滞	肝内胆汁うっ滞	硬化性胆管炎，肝内胆管減少症（Alagille 症候群），進行性家族性胆汁うっ滞症候群，シトリン欠損症，Wilson 病，新生児ヘモクロマトーシス，川崎病，薬剤性肝障害，経静脈栄養
		肝外胆汁うっ滞	胆石症，胆嚢炎，胆管炎，胆道拡張症，胆道閉鎖症，硬化性胆管炎

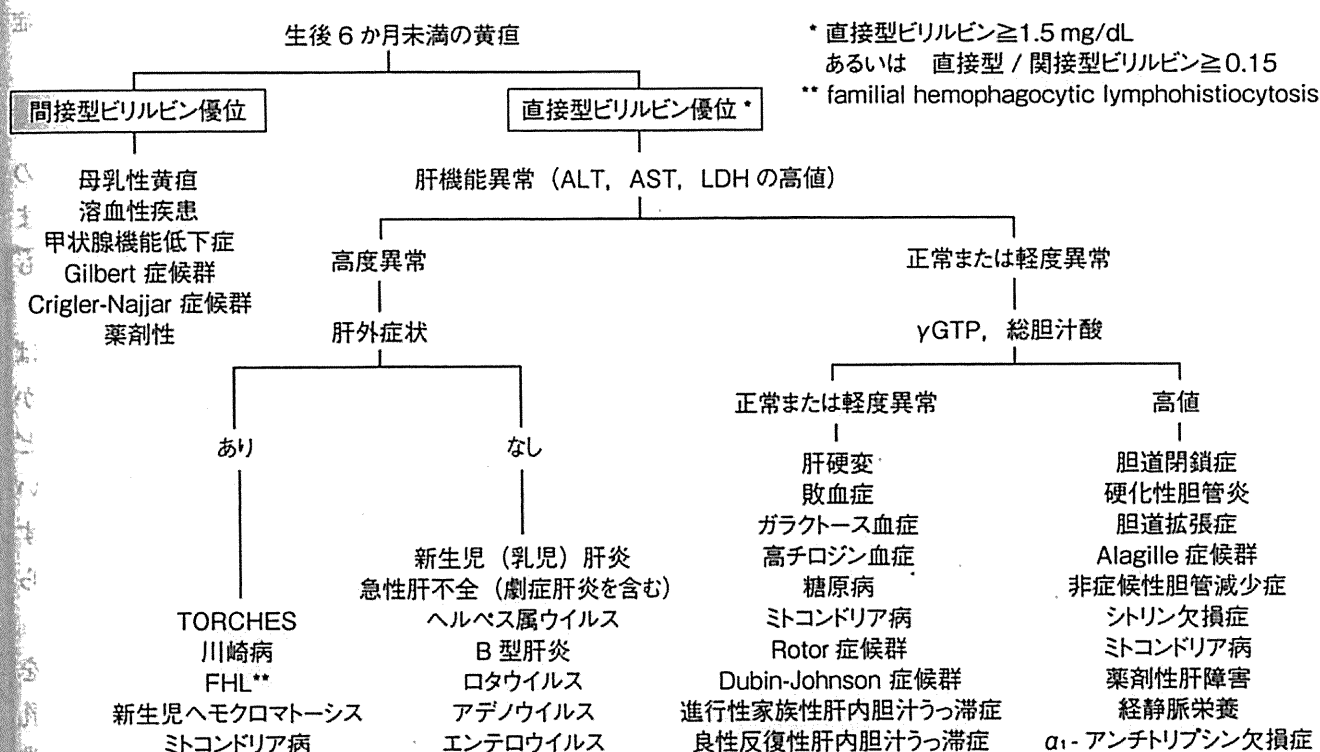


図 1 乳児期早期までにみられる黄疸の診断の進め方（白木ら¹⁾ 2003 より一部改変）

右季肋下よりも剣状突起下に肝臓を硬く触知し，腹水貯留や vascular spider を伴う。肝臓を触知せず萎縮している場合には，肝病変が進行していることが推察される。脾腫や腹壁静脈拡張は門脈圧亢進でみられる。神経・筋・膵臓などにも臓器症状を合併した場合はミトコンドリア病を疑う。皮膚搔痒感を伴う場合には肝内胆汁うっ滞症を疑

う。胆汁うっ滞では便が白色になるため，必要であれば浣腸などを行い必ず便色を確認する。ビリルビン尿はウーロン茶やコーラのような色を呈する。血液検査では，総ビリルビンおよび直接ビリルビンの測定とともに，ALT, AST, γ GTP, 胆汁酸，血液像（血液像含む）の測定を行う。

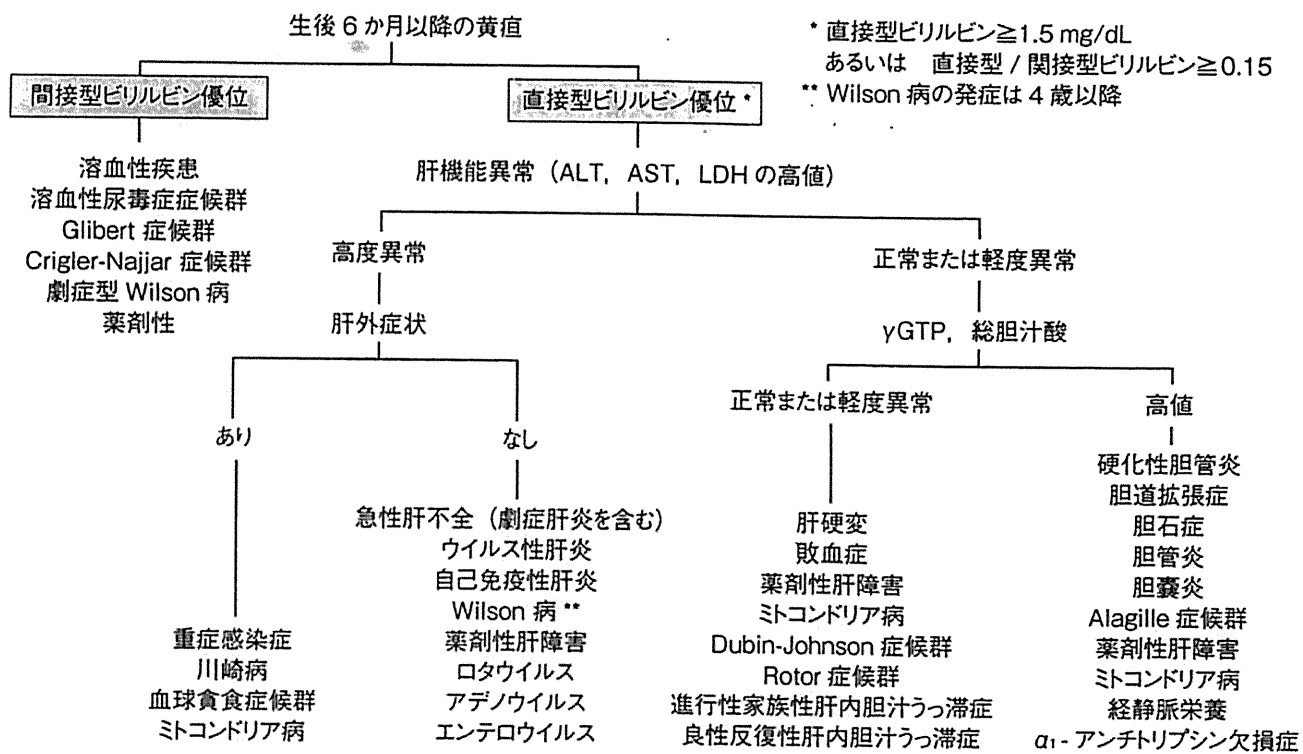


図 2 主に生後 6 か月以降にみられる黄疸の診断の進め方 (白木ら¹⁾ 2003 より一部改変)

III 見逃してはならない疾患の鑑別診断

1. 胆道閉鎖症

総ビリルビン値に関係なく直接ビリルビンが 1.5 mg/dL 以上を示すのは明らかに異常であり、胆汁うっ滞があると判断する。また、総ビリルビン値に占める直接ビリルビンの割合が 15% 以上であれば、直接ビリルビン優位と判断する。これによって胆道閉鎖症の鑑別を確実に行う。

2. 急性肝不全

小児におけるコンセンサスの得られた急性肝不全の劇症化の予知式はない。早期に病態と進行度を把握することが重要である。われわれは、総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上、トランスアミナーゼが 1000 IU/mL 以上、PT 比が 60% 未満を 2 つ以上満たす場合には、専門施設へ紹介をすることを推奨している。

IV 説明, 対応

黄疸をきたす疾患は多岐にわたり、その予後も

さまざまである。とくに、直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症では予後不良な疾患も多く含まれているため、たとえ全身状態が良好であっても精査すべきである。

1 か月健診では黄疸がみられることもしばしばあり、そのほとんどは母乳性黄疸である。しかし、こうしたなかに胆道閉鎖症や新生児肝炎などがまぎれている可能性があり、少しでも疑わしい場合には総ビリルビンと直接ビリルビンを測定する。また、生後 2 か月でも黄疸や白色便がみられる場合には受診するよう親に説明する。

母乳性黄疸を疑う場合、鑑別のために母乳を 3 日間ほど中止してみることは有用である。授乳は栄養面だけでなく母児関係形成のためにも非常に重要であり、診断後は母乳制限をする必要はないということを説明する。母乳を中断しても減黄

Key Points

- ① 乳児期早期の黄疸では、胆道閉鎖症の可能性があることを念頭におく。
- ② 黄疸をきたす疾患は多岐にわたるため、診断に苦慮する場合には専門医へ紹介する。

しない場合は、体質性黄疸の可能性が高いため、
精査が必要である。

文 献

1) 白木和夫, 藤澤知雄, 友政 剛: 小児消化器肝臓病
マニュアル, 2 版, 診断と治療社, 東京, pp17-18,

2003

- 2) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al :
Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Saun-
ders, Philadelphia, pp1662-1680, 2004
- 3) 五十嵐隆, 水口 雅: 小児臨床検査ガイド, 文光堂,
東京, pp181-185, 2009

序：胆汁うっ滞—診療の最先端

藤澤知雄*

胆汁うっ滞が【小児内科】で特集されるのは初めてである。ほかの小児科関連の雑誌でも本特集号のように胆汁うっ滞を詳細に記載した特集を私は知らない。

「胆汁うっ滞」と聞いて、これは特殊な病態であり日常診療で遭遇することはほとんどないと思いきわは少なくないと思う。たしかに黄疸を伴う例は少ないが、実は無黄疸性の胆汁うっ滞は日常的にしばしば遭遇する。たとえば、臨床的には

学童期に難治性のアトピー性皮膚炎が実は無黄疸性の胆汁うっ滞による掻痒であり、精査の結果 Alagille 症候群と診断された例がある。また、幼児期に低身長と強い偏食（高蛋白食を好み炭水化物きらい）で発見されたシトリン欠損症もある。そのほか、下痢（脂肪吸収不全）や高脂血症が胆汁うっ滞の診断の端緒となった例もある。また、たまたまスクリーニングのため血液検査をしてビリルビンは正常であるが γ GTP 値が高くて驚く

表 新生児・乳児期における胆汁うっ滞の原因別分類

-
- A. 胆道閉鎖症 (Biliary atresia)
 - Perinatal type (80~90%), Embryonic type (10~20%), PSC with neonatal onset
 - B. 肝細胞内輸送と毛細胆管分泌異常
 - 1. 毛細胆管への分泌異常
 - a. 胆汁酸分泌異常 BSEP 欠乏 (PFIC Type 2, BRIC Type 2)
 - b. リン脂質分泌異常 MDR3 欠損症 (PFIC Type 3)
 - c. イオン細胞内輸送異常 cystic fibrosis (CFTR)
 - 2. 多臓器にわたる異常
 - a. PFIC1 欠乏 (PFIC Type 1, BRIC Type 1)
 - b. 新生児硬化性胆管炎
 - c. シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD)
 - d. ミトコンドリア肝症 (ex. hepatic mitochondrial DNA depletion syndrome)
 - C. 胆汁酸代謝異常
 - 1. 3-oxo-4-steroid 5 β - reductase deficiency
 - 2. 3 β -hydroxy-5-c27-steroid hydrogenase/isomerase deficiency
 - 3. Oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency
 - D. 胎児期の発生異常
 - 1. Alagille 症候群 (Jagged 1 遺伝子異常)
 - 2. 非症候性肝内胆管低形成症
 - 3. Ductal plate malformation (ARPKD, ADPKD, Caroli 病)
 - E. 環境要因
 - 1. TORCHES
 - 2. 新生児ヘモクロマトーシス
 - 3. 非経口栄養による胆汁うっ滞 (TPN 関連肝障害)
 - F. 分類不能 (特発性新生児肝炎症候群)
-

PFIC : progressive familial intrahepatic cholestasis, BRIC : benign recurrent intrahepatic cholestasis, ARPKD : autosomal recessive polycystic kidney disease, ADPKD : autosomal dominant polycystic kidney disease

Fujisawa Tomoo

* 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝消化器部門 [〒230-0012 横浜市鶴見区下末吉 3-6-1]
TEL 045-567-3000 FAX 045-576-3525 E-mail : t_fujisawa@tobu.saiseikai.or.jp

ことは多い。皮膚科的に黄色腫が胆汁うっ滞の診断につながることもある。さらに、乳幼児期の發育不全 (failure to thrive) が実はミトコンドリア異常による肝疾患 (mitochondrial hepatopathy) による胆汁うっ滞であることも経験する。このように黄疸を伴うか否かは別として、「胆汁うっ滞」という病態は決してまれではない。

本特集号で詳細に述べられているように、胆汁の分泌・排泄のメカニズムが分子生物学の発達とともに除々に明らかになっている。また、胆汁うっ滞を示す疾患は成人よりも小児、とくに乳幼児期に多い。かつては胆道閉鎖症とほぼ同様の頻度でみられた「新生児肝炎」から多くの疾患が独立疾患として認められるようになった。表には、新生児・乳児期における胆汁うっ滞の原因別分類を示したが、この中でB, Cの疾患は比較的最近になって診断が可能となった。注目すべきは、これらの胆汁うっ滞の多くは代謝異常である点である。つまり、「肝炎」と思われていた疾患群の多

くは「炎症」から代謝異常にシフトした。

胆汁うっ滞は肝細胞の胆汁分泌機構の異常 (肝細胞から毛細胆管まで) や肝内胆管の障害のため十二指腸への正常の胆汁流出が妨げられることによって、胆汁の主成分である胆汁酸、ビリルビン、コレステロール、リン脂質がそれぞれ独立するか一緒になって肝細胞や血液中に増加する状態である。そして、肝細胞の毛細胆管膜には γ GTP, LAP, ALP などの胆道系酵素が存在し、胆管細胞の管腔側膜には LAP, γ GTP が存在する。胆汁うっ滞があれば、これらの胆道系酵素の血中増加を伴うことがあるが、特殊な胆汁うっ滞症では黄疸がありながら γ GTP が上昇しないことが診断の端緒になることもある。

本特集号を読んでいただき、少しでも胆汁うっ滞という病態を理解され、臨床的に胆汁うっ滞に気がつかれていない患児が発見され適切な管理や治療がなされることを期待してやまない。

便の色の異常

小松陽樹*

器質的疾患が原因となる主な便の色の異常には、胆汁排泄障害による白色便、鼻出血も含めた上部消化管出血による黒色便、下部消化管出血による血便、などがある。便色の異常ではないが、炎症性腸疾患の場合は粘液状の物質が便に目立つこともあり、膵臓疾患では油状の便がみられることもある。一方、疾患ではなく、便の色が食事や内服薬に影響される場合も少なくない。

I 問診の内容：何をたずねるか

いつから便の色が変化したか、便の性状（下痢の有無）、便の回数、最近の食事内容（乳児の場合は母乳栄養、人工栄養の有無）、サプリメントや抗菌薬を含めた服薬の有無、発熱や腹痛の有無などを明らかにする。遺伝性疾患や感染性疾患の手がかりとして、家族歴や家族を含めた周囲の感染症の状況も参考になる。体重増加不良や体重減少は全身性疾患の存在を疑わせる。炎症性腸疾患では口内炎や関節痛を伴うこともある。表1に便の色と鑑別すべき疾患を記した。

II 診察（検査）の流れ

通常は全身状態（バイタルサイン）に問題がなければ、簡単な検査をして経過観察することが多い。表2に検査すべき項目を示した。血液検査、便培養、便潜血、脂肪便、便ウイルス抗原、腹部超音波、腹部CT、直腸鏡検査、など外来で可能

なものから実施する。バイタルサインの異常、意識レベル低下、頻回な嘔吐、多量の血便や黒色便、腹部膨満、などの症状を伴う場合は早期診断が必要となる。

これらの検査でも診断にいたらない場合、消化管内視鏡検査を実施する。しかし、小児内視鏡検査が実施できる施設は限られているので内視鏡の適応は施設によって異なると考えられる。

III 見逃してはならない疾患の鑑別診断

1. 赤い便（血便）

便の色の異常のなかで「便に赤い血が混在する」ことを主訴に来院する場合は多い。便に赤が混在している状況は、保護者に緊急性がある疾患の存在を想像させる。乳児期早期で全身状態が良好な場合、「便にすじ状の赤い血がみえる」は結節性リンパ濾胞過形成を考えるが、アレルギーが関連している可能性もある¹⁾。一方、血便は腸重積症の重要な症状のひとつである。サルモネラやキャンピロバクターなどによる感染性腸炎も血便の原因として頻度は高いため、便に血液が混入する場合は便培養を実施する。血便と下痢を伴う腸管出血性大腸菌感染は尿毒症症候群をひき起こす緊急性の高い疾患であり、細菌培養の結果は重要である。潰瘍性大腸炎やCrohn病などの炎症性疾患は血性下痢を伴うため、血便を呈する他の疾患と鑑別の必要がある。腹痛や下痢がなく血便だけがときどきみられる場合は若年性大腸ポリープも疑うが、内視鏡検査でしか診断できない場合が多い。

2. 白い便

便の色が白く下痢を伴う場合、わが国ではロタ

Komatsu Haruki

* 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓消化器部門
〒230-0012 横浜市鶴見区下末吉3-6-1
TEL 045-576-3000 FAX 045-576-3525
E-mail: haruki-komatsu@chive.ocn.ne.jp

表 1 便の色と鑑別すべき疾患

便の色	原因	鑑別すべき疾患	食物、薬剤など
白色～灰白色	多数の肝胆道系疾患；患便中の胆汁の欠乏（胆汁の通過障害が生じる病態）	胆道系疾患 胆道閉鎖症 Alagille 症候群 肝内胆管減少症 胆道拡張症 感染 ウイルス性肝炎（肝炎ウイルスなど） 代謝性疾患 Wilson 病 シトリン欠損症 ミトコンドリア異常症 チロシン血症 ヘモクロマトーシス 糖尿病 硬化性胆管炎 自己免疫性肝炎 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 新生児肝炎 心疾患 Budd-Chiari 症候群 悪性腫瘍 胆石症 原因不明の肝炎、肝硬変	
		膵疾患 消化管疾患	急性膵炎、慢性膵炎 完全静脈栄養 腸管感染症（ウイルス性胃腸炎、細菌性腸炎など）
黒色	食道、胃からの出血（血液が酸化されて黒色に変色）	上部消化管潰瘍	サプリメント（鉄剤）、ジュース、ブルーベリーなど
赤色	大腸、直腸からの出血	結節性リンパ濾胞過形成、腸重積、大腸ポリープ、痔核、憩室、炎症性腸疾患、感染性腸炎、血管性紫斑病	赤色野菜、着色品
緑色	腸管運動の亢進で胆汁の分解が不十分	腸管感染症（ウイルス性胃腸炎、細菌性腸炎など）	緑色野菜、着色品

ウイルス腸炎が有名である²⁾。しかし、ロタウイルス以外の感染性腸炎でも白色便になることはある。下痢がない白色便で、黄疸を伴う場合は肝胆道疾患の有無を検索する。胆道閉鎖症では灰白色～淡い黄色便がみられるが、症例によっては普通の便色に見える場合もあり注意する。胆道閉鎖症は生後 60 日以内の手術実施が良好な予後と関連しているため、わが国を含め複数の国でカラーカードを用いた早期診断率の向上が試みられている³⁾。

3. 便が黒い

黒色便は上部消化管出血を考える。したがって症状が持続する場合は内視鏡検査が必須となる。とくに、激しい腹痛や吐血を伴う場合は緊急内視鏡が必要となる。消化管潰瘍の一部にはヘリコバクター・ピロリ感染が関与している場合もある。

4. 緑の便

感染性胃腸炎以外の器質的疾患は積極的に疑えないと考えられる。

表 2 便の色に異常をみられた場合の実施すべき検査

血液検査

血算, 生化学, 赤沈, ESR, 血清アミロイド A, 総 IgE, IgE-RAST
CMV pp65 抗原, リンパ球刺激試験, ヘリコバクター・ピロリ抗体

便検査

便培養, 潜血反応, 原虫, 脂肪染色, 好酸球染色, *Clostridium difficile* toxin
ロタウイルス抗原, アデノウイルス抗原, ヘリコバクター・ピロリ抗原

画像

腹部超音波, CT, MRI, メッケルシンチグラム, 注腸 X 線

内視鏡

上部, 下部消化管内視鏡, 直腸鏡, カプセル内視鏡

IV 説明・対応のポイント

最初に、便の色から推測される疾患を保護者または患児に説明する。次に、便の色以外の症状の有無や診察所見から可能性が高い疾患を絞り込み、迅速、容易かつ侵襲性が低い、血液検査、腹部超音波検査、便培養、便ウイルス抗原検査などを実施し、疾患の重症度を鑑別する。診断が確定しない場合は全身状態を考慮して適宜適切な検査を計画する。激しい腹痛、多量の血便、高度の黄疸、凝固能の著しい低下、などがなく全身状態が保たれていれば時間をかけて診断する余裕はあ

る。時間をかけて診断していく場合、保護者に緊急性の高い疾患は除外できていることを確実に理解してもらうことが重要である。内視鏡検査が必要と判断された場合、小児内視鏡検査ができる施設が少ないため、躊躇する場合も多い。しかし、無駄に時間を費やすことなく積極的に専門施設へ紹介すべきと考える。内視鏡検査で異常所見がなくとも、保護者と患児は検査することによって安心感が得られることが多い。

Key Points

- ① 胆道閉鎖症と腸重積症は早期治療が必要であり、乳児期の便の異常は見逃さない。
- ② 腹部超音波検査は積極的に行い、便培養もできるだけ実施する。
- ③ 症状が持続する場合は、消化管内視鏡が早期診断に有用な場合もある。

文 献

- 1) Troncone R, Discepolo V : Colon in food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48 (Suppl 2) : S89-91, 2009
- 2) Cukor G, Blacklow N : Human viral gastroenteritis. *Microbiol Rev* 48 : 157-179, 1984
- 3) Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al : Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 47 : 1233-1240, 2008

* * *

1か月健診での黄疸の対応について教えてください

藤澤知雄*

I. 黄疸とは

1. 黄疸に関する基礎的な知識
- 血清総ビリルビン値は健常者では 1.0 mg/dL (17 μ mol/L) 以下であり、血清ビリルビン値が 2.0 mg/dL を超えると、眼球強膜と皮膚に黄色の色素沈着が認められる。
 - すべての黄疸は眼球強膜から始まり、顔、体幹、四肢の順に遠心性に広がり、手掌や足底まで黄染している場合は血清ビリルビン値が 20 mg/dL 以上と推定される。
 - 新生児期、とくに生後 1 週以内は生理的黄疸とよばれるように、どこにも異常がないのに黄疸

がみられるが、新生児期以降の黄疸は異常である。

- 生後 2 週以上にわたって黄疸が持続することを遷延性黄疸とよぶ。

2. 黄疸出現の大まかなメカニズム (図 1)¹⁾

- 黄疸は溶血などビリルビンの過剰な生産とその処理 (排泄) に異常がある場合に認められる。
- ビリルビンはヘモグロビンなどのヘム蛋白の最終代謝産物であり、肝臓や脾臓などの網内系でヘム酸化酵素によりビリベルジンに酸化され、さらにビリベルジン還元酵素などによりビリルビンとなって血中に移行する。

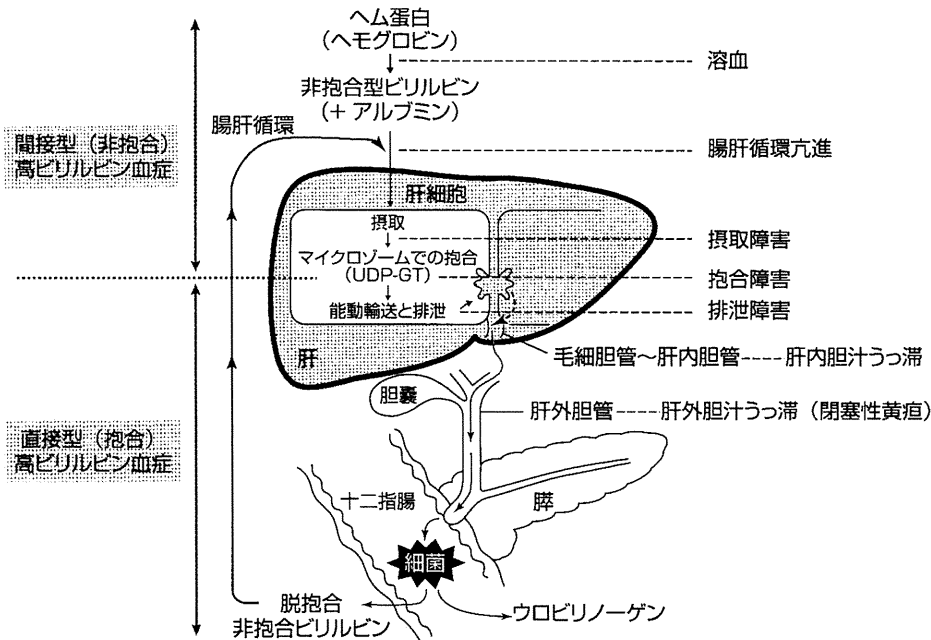


図 1 黄疸が発現するメカニズム
UDP-GT: ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素

Fujisawa Tomoo

* 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝・消化器部門 [〒 230-0012 横浜市鶴見区下末吉 3-6-1]
TEL 045-576-3000 FAX 045-576-3525 E-mail: t_fujisawa@tobu.saiseikai.or.jp

- ビリルビンは血中では水に溶けにくいので、ほとんどはアルブミンに結合した状態で身体を循環する。これを間接（非抱合）型ビリルビンとよぶ。
- 間接型ビリルビンは肝臓に運ばれ、肝細胞内でUDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-GT）によりグルクロン酸抱合され水溶性の直接（抱合）型ビリルビンとなり、肝細胞内を運ばれ、胆汁酸、コレステロール、リン脂質などととも胆汁として毛細胆管へ排泄（分泌）され、毛細胆管から細胆管、小葉間胆管、さらに肝管を経て総胆管となり、膵管と合流して十二指腸に流出する。
- 腸管に排泄された直接型ビリルビンは腸内細菌により脱抱合され、再び間接型ビリルビンとなり、一部は胆汁酸とともに、主に回腸末端から再吸収され、門脈を経て肝臓に戻る腸肝循環を繰り返す。
- 再吸収されない直接型ビリルビンは腸内細菌の酵素活性により還元されウロビリノーゲンとなり、引き続き自己酸化されウロビリリンとなる。
- ウロビリノーゲンは無色であるがウロビリリンは橙黄色であり、これが便色となる。
- 胆道系に閉塞や胆汁うっ滞があると直接型ビリルビンは十二指腸に分泌できないので便色は白っぽくなる。また直接型ビリルビンが血液中に逆流し、腎から尿内に排泄されるので尿はウーロン茶のような濃黄色となる。

II. 生後1か月健診時の黄疸

- 1か月ごろにみられる黄疸の大部分は母乳性黄疸による間接型高ビリルビン血症である。
- 色調から黄疸の原因を疑うのは容易ではないが、最も頻度の高い母乳性黄疸では眼球強膜は黄色に染まり、皮膚は橙色のような色調である。どす黒い色調の黄疸の場合は高度の直接型ビリルビン血症のことが多い。貧血があると黄疸は目立つ傾向がある。
- 黄疸を疑った場合は、必ずビリルビンの種類（間接/直接型）に分けてから原因を検索する。重要な点は便の色調であり、便色調カードなどを利

用して具体的な色調を確認するか、実際に便を観察することが大切である。

- 総ビリルビン値に関係なく直接型ビリルビンが1.5 mg/dL以上を示すのは明らかに異常であり、胆汁うっ滞があると判断する。
- 総ビリルビン値に占める直接型ビリルビン値が15%以上であれば直接型ビリルビン優位を強く疑う。

III. 1か月健診の黄疸の対応

1. 鑑別の手順

- 図2に1か月健診で黄疸がみられた際の鑑別の手順を示した¹⁾。

2. 直接型ビリルビン値が上昇しない黄疸

- 最も頻度の高いのは母乳性黄疸である。
- 最も多い原因は母乳性黄疸であるが、母乳育児を推進させるためには母乳性黄疸、鑑別診断、対応について十分な知識が必須である。

3. 母乳性黄疸

- 母乳性黄疸には主として母乳中の物質による肝UDP-GTの阻害とビリルビンの腸肝循環の増加などが病因と考えられている²⁾。
- 母乳性黄疸が日本人や黄色人種に多い理由として、児側の因子として肝UDP-GTの一つであるUGT1A1の遺伝子多型でG71が多いことも一つの要素と考えられている³⁾。
- 母乳性黄疸であれば核黄疸発症例の報告はまれであり基本的には治療は必要ないが、総ビリルビン値20 mg/dL以上やABRの異常、核黄疸の一期症状がみられるときには治療介入が必要である²⁾。
- 一般的な対応としては血清総ビリルビン値が20 mg/dL以下であれば母乳育児を中止することなく経過を観察し、それ以上では母乳育児を続けながら、遷延性黄疸の鑑別診断を行う。
- とくに重要な鑑別すべき疾患はGilbert症候群、Crigler-Najjar症候群II型であり、いずれもUGT1A1の遺伝子異常がみられる。
- 母乳性黄疸であれば母乳を中止する必要はない