

C. 産婦人科検査法

Obstetrical and Gynecological Examination

21. 新生児検査

Neonatal Examination

1) 新生児検査

新生児は、分娩を境に、子宮内生活から子宮外生活に適応しなければならず、さまざまな適応障害や器質的および機能的障害を発症する可能性が高く、以下に示すような種々の検査が行われる。

(1) 生理学的検査

①呼吸：

臨床症状(呼吸数、陥没呼吸、呻吟、シーソー呼吸、鼻翼呼吸、チアノーゼ、無呼吸発作などの有無)、血液ガス分析値、パルスオキシメーター値(SpO₂)、肺サーファクタントの評価[マイクロバブルテスト、L/S比、シェイクテスト、PG、サーファクタントプロテイン(SP-A、SP-B、SP-Cなど)]など。

②循環：

血圧(観血法、非観血法)、心電図(ECG)、瞬時心拍数、中心静脈圧(CVP)、心臓超音波断層検査など。

③神経：

臨床症状(痙攣、意識障害、筋緊張の異常、無呼吸発作などの有無)、原始反射の有無、脳波(EEG)、聴性脳幹反応(ABR)、頭部超音波断層検査、頭部CT検査、頭部MRI検査など。

(2) 生化学的検査

CBC、白血球分類、CRP、IgM、IgG、肝機能、腎機能、血液凝固線溶系検査、CPKなど。

(3) 細菌およびウイルス検査

細菌培養、ウイルス分離、抗体価検査など

〈茨 聡*〉

*Satoshi IBARA

*Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital, Kagoshima

Key words : Microbubble test・CBC・CRP

索引語：呼吸、循環、神経

2) 先天代謝スクリーニング、血清ビリルビン検査

はじめに

新生児に行われる一般血液検査として、先天性代謝スクリーニング検査と血清ビリルビン検査が行われている。わが国のスクリーニング検査では、フェニルケトン尿症(PKU)、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、先天性副腎過形成、先天性甲状腺機能低下症の6種類を対象疾患としている。

今、欧米諸国で広く使用されているタンデム質量分析計を用いた新しい新生児マススクリーニング法が導入され、現状の方法に加え、有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、アミノ酸代謝異常症など約20種類の疾患を早期に発見して、適切な治療を行い疾病の発症を予防する方向にあり、本邦でも導入が検討されている。

また、血清ビリルビン検査に関しては、基本的にその方法・考え方は変わらない。ただ、今後輸血方法など変化する可能性はあるが、ここではこれまで一般的に行われているものを紹介する。

(1) 先天性代謝異常

先天性代謝異常の種類は極めて多く、日常の臨床の対象とされているものだけでも200種類以上あるといわれている。先天性代謝異常症の治療の原則は、欠乏する物質を補うか、代謝異常に基づく毒性のある中間産物を除くか(代謝異常を引き起こす食事をより低く抑える)のいずれかであるが、200種類を超える先天性代謝異常症のすべてが治療可能というわけではない。有効な治療方法が見出されているのは、その中のごく一部に過ぎない。また、国によって発現頻度が異なるため、スクリーニングの対象疾患は異なる。

①先天性代謝異常マス・スクリーニングの歴史¹⁾

1934年、ノルウエーのFollingが、精神薄弱患者の尿に、第二塩化鉄溶液を滴下すると色調が緑変する群がいることを見出し、フェニルピルビン酸が排出されていることを発見し、フェニルピルビン酸を排出する白痴と名付けた。その後、Jervisによって受け継がれ、遺伝病であること、フェニルアラニンヒドロキシラーゼの先天異常に基づく疾患であることを明らかにした。

1953年、ドイツのBickel et al. は、フェニルアラニンを除いた特殊ミルクを作り、その治療を試み、精神薄弱が改善されたことを報告した。

カルフォルニアでは、1956年からDiaper test(おむつテスト)、乳児の尿で濡れたおむつに、第二塩化鉄をたらし、尿中のフェニルピルビン酸を検査するスクリーニングを開始した。しかし、1968年イギリスの王立委員会が、尿中のフェニルピルビン酸は不安定であること、生後5カ月以降ではじめて陽性になる例があること、尿を良い条件でテストすることはかなり難しいこと、不慣れた判定者によることが多く判断に誤りがあること、また、生後1~2カ月で治療を開始することが必要であることなどから、本方法はマス・スクリーニングとしては不適當であると結論を発表した。

Guthrieは細菌学者であり癌の免疫学的研究を行っていたが、自身の次男がPKUであり、古草菌を用いた微生物抑制法を用いたスクリーニング法の確立に成功した。

本方法はその後、阻害剤を変えることにより、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症、チロジン血症などがスクリーニングできる方法であることも判明した。

Beutlerにより、濾紙上の血液からガラクトース血症を診断できる方法を見出した。このように、濾紙を用いて多数の疾患を検出しえる多面的検査法を用いたスクリーニング方法が世界的に行われるようになった。

わが国では、1967年、フェニルケトン尿症の研究班がつくられ、1974年、先天性

.....

代謝異常スクリーニングに関する研究班が発足した。1976年に厚生省も尿によるスクリーニング法から濾紙法を用いたガスリー法を正式採用し、各県政令市の衛生試験所の検査技師の研修を行い、各地方で実施する方針を発表、翌年から公費負担(採血手技料は別)を採用した(実施率66.1%)。当初の対象は、フェニールアラニン、ロイシン、メチオニン、ガラクトースであったが、1979年先天性甲状腺機能低下症検査を追加、1986年以降の実施率はほぼ100%で推移している。1990年先天性副腎過形成を、1992年ヒツチジン血症をそれぞれ追加した。

②先天性代謝異常の現状²⁾

平成14、15年度小児慢性特定治療研究事業の全国登録状況によると、先天性代謝異常の集計結果では、登録人数は7,495人であり、PKUは237人(3.2%)、メープルシロップ尿症26人(0.3%)、ホモシスチン尿症29人(0.4%)、ガラクトース血症174人(2.3%)であった。

内分泌疾患は登録人数30,583人、先天性副腎過形成は6,048人(19.8%)、先天性甲状腺機能低下症63人(0.2%)であった。

③検査の時期

検査時期は出生後5～7日目に新生児の足裏より採血するのが一般的である。

生後3日以内では、いまだ血中のフェニールアラニン値が増加していないためである。

PKUは、哺乳により蛋白質摂取1時間目頃から血中フェニールアラニン値は少し低下する。よって、採血は哺乳後2時間目位が推奨されている。

低体重児では、初回採血は正常児と同様5～7日目に採血するが、哺乳量が少ないときは、哺乳量が十分となってから、再度採血を行って検査を繰り返す。また、長期間哺乳停止か、哺乳量が少なく、蛋白質摂取量が少ない場合にも、血中フェニールアラニン値が増加しないとされている。

他方、メープルシロップ尿症、ガラクトース血症などは、可能な限り早い診断をして対応していくことが、その児の予後を左右することから、これらの疾患を早期に発見するためには、5日目前後の検査が一般的であろう。

④採血時・採血後の注意

採血方法は、十分消毒し外側足底動脈部位または内側足底動脈部位の2部位のうち1カ所を、足を押さえてランセットの刃の部分が全部入るように十分刺し、少し搾り出すようにして、しばらく待つ。この時、足を胴体部位よりも高くかかげるように把持しないこと。入浴後に採血すると、血液がとりやすいともいわれている。血液がにじみ始めてから、所定の濾紙の採血用の円の所にしみこませる。円内にとどめる努力よりも、円の部位を越えるのはかまわない。裏側まで十分に血液がしみこんでいることが重要である。4つの円をうめるには約0.12mlの血液が必要とされている。創部を十分消毒してカット絆などを用いて止血する。なかなか止血しない場合には、血友病をはじめとする血液疾患にも注意する。

採血濾紙は血液を十分乾かすことが大切である。その理由は、酵素蛋白質などが室温ではより早く変性してしまうからである。直射日光を避け、比較的湿度の低い、涼しいところで乾燥させる。

消毒が十分乾燥していない状態、アミノ酸を含む輸液剤を使用している指、インク蛍光物質を含む液体などでも検査値の異常をきたす場合がある。また、検査件数の多い場合には、濾紙を重ねないようにして、別の検体に血液が付着しないように配慮する。

血液が十分乾燥した濾紙をビニールに入れる。乾燥不十分のままビニールに入れると、前述の理由から蛋白変性を起こしてしまう。また、検査施設への郵送を何らかの理由で遅らせる場合には、露点を避けるようにビニール袋に入れて冷蔵庫に保存する。2～3日以

(表 C-21-2)-1) 先天性代謝異常症の検査項目、頻度、検査方法の例

ガラクトース血症 (ガラクトース Gal-1-PUT 活性)	1/36,300	微量蛍光定量法
ガラクトース血症の検査の結果、初回検査で基準値を超えた検体に対しては、ポイトラー法が用いられている。		
フェニルケトン尿症 (フェニールアラニン)	1/64,500	微量蛍光定量法
ホモシスチン尿症 (メチオニン)	1/387,100	BIA 法 (ガスリー法)
メーブルシロップ尿症 (ロイシン)	1/387,100	微量蛍光定量法
副腎皮質過形成 (17-OHP)	1/23,100	酵素免疫測定法 (ELISA 法)
甲状腺機能低下症 (TSH)	1/2,000	酵素免疫測定法 (ELISA 法)

上の保存は避ける。

⑤検査の流れ

濾紙の検査は、各都道府県によってその内容・対応は異なっている(表 C-21-2)-1)。しかし、検査機関からは、検体の不備の理由、その内容の通知、また検査結果が提出医療機関に返送されてくる。1次検査での異常は主治医から家族に説明することになっているが、一次検査であり疑陽性のある旨も十分に説明しておくこと、ただし、メーブルシロップ尿症、ガラクトース血症などで重症の場合には、それらに対応する臨床症状を確認する必要はある。仮に、それらの症状が出ている場合には、対応するミルクに切り替え、専門医へ速やかに紹介することが必要である。

⑥マターナル PKU³⁾

1956年、Dent は、PKU の母親から生れた、non-PKU の児に知能発達の遅れを認めたとはいじめて記載している。1963年、Mabry et al. が3人の PKU 患者から生れた14例の児のうち7例が non-PKU であったにもかかわらず知能障害を呈していることを報告、その論文の中ではじめて aternal PKU という語句を使用した。1966年、Fisch et al. は、知能障害のみでなく、小頭症、先天性心疾患、子宮内胎児発育遅延などを合併することを報告、1980年 Lenke & Levy が maternal PKU の国際調査を報告、今日では、合併症の予防には妊娠前から厳密な低フェニールアラニン食の治療を行うことが不可欠とされるようになった。

(2) 血清ビリルビン検査

血清ビリルビン検査は、新生児黄疸の状況を把握するための検査である。新生児黄疸の原因疾患は他の専門書を参考にして戴きたい。研修医が日常診療で注意する点について記載する。

①観察方法

血清ビリルビン値が5~7mg/dl を越えると顕性黄疸として認められるようになる。

Kramer et al. は、頭部・頸部(4~8mg/dl)、臍部までの軀幹(5~12mg/dl)、鼠径部から大腿(11~18mg/dl)、肘から手首、膝から足首(11~18mg/dl)、手掌、足底(15mg/dl 以上)としている。したがって、手掌、足底まで黄染を認めるときは要注意である。

視診による診断方法は、診察場所の明るさや検者による差も大きい。視診には500ルクス程度の明るさの場所で行うことが必要である。

核黄疸の危険性が出現すると、活気不良、哺乳力低下、傾眠傾向、筋緊張低下、モロー反射の消失などの症状が出る。

間接ビリルビンの上昇は、鮮やかな黄色調を示すが、間接ビリルビンの上昇は、横褐色調を示す。

灰白色の便は、閉塞性黄疸の有力な手がかりとなる。

②採血時の注意事項

経皮ビリルビン測定法が否浸襲性で広く利用されているが、異常値を示した場合には、採血して直接血中のビリルビン値を測定する。

通常、足底部を切開して毛細管採血をすることが多いが、採血方法は前項で述べた。採血時には溶血を起こさないように注意すること、採血後速やかに毛細管を遮光しておくことが必要である。溶血はビリルビン値を上昇させるし、遮光しないでいるとビリルビン値は低下してしまう。

③治療の対象と考える新生児黄疸

表 C-21-2)-2 に示すような所見が出現したときは、病的黄疸を疑い、精査加療の対象とする。

④治療方法

新生児黄疸の原因が明確な場合には、その原因の除去が優先的な治療方法である。

原因検索中の対応時期、生理的新生児黄疸の治療方法には光線療法が一般に行われ、それ以上の場合には交換輸血が行われる。

薬物療法としては、フェノバルビタールを 5～10mg/kg/日を筋注また経口投与する方法もあるが、速効性はなく哺乳不良などの症状が現れるため症状を的確につかみにくくなる。

a. 光線療法の注意点

光線療法の基準は専門書に譲るが、核黄疸危険増強因子のいずれかが存在するときには、基準を下げて光線療法を開始する(表 C-21-2)-3)。

24時間の照射で血清ビリルビン値は 3～5mg/dl 程度下降する。その日齢の開始基準値より 3mg/dl 以上低値であれば光線療法を中止する。光線療法を中止した場合リバウンド

(表 C-21-2)-2) 治療の対象と考える新生児黄疸⁴⁾

1. 臍帯血のビリルビン濃度が 3mg/dl を越える場合
 2. 生後 24 時間以内に、はっきりと認められる黄疸 (通常成熟児 6mg/dl 以上)
 3. 5mg/dl 以上の血清総ビリルビン値の上昇
 4. 血清総ビリルビン値が成熟児 17mg/dl 以上、未熟児 15mg/dl を越える場合 (日齢不問)
 5. 直接ビリルビン値 1.5 ～ 2mg/dl を越える場合
 6. 肉眼的黄疸が成熟児では第 2 週以降、未熟児では第 3 週以降も持続する場合
 7. 黄疸以外に他の異常所見を伴っている場合
- 例：哺乳不良、肝脾腫、易刺激性、アシドーシスなど

(表 C-21-2)-3) 核黄疸危険増加因子

1. 新生児溶血性疾患
2. 胎児仮死 (機能不全に変更予定)
3. アシドーシス ($\text{pH} \leq 7.25$)
4. 呼吸窮迫
5. 低体温 ($\leq 35.0^{\circ}\text{C}$)
6. 低蛋白血症 ($\leq 5.0\text{g/dl}$)
7. 低血糖
8. 感染症

(表 C-21-2)-4) 交換輸血の適応

1. 出生直後（臍帯血）
 - ① 血清ビリルビン値 $> 4\text{mg/dl}$
 - ② $\text{Hb} < 14\text{g/dl}$
 - ③ 心不全徴候（浮腫、全身状態不良、肝脾腫）
 のいずれかが存在する場合はただちに行う。
2. 出生後数日以降
 - (1) Rh 不適合の場合
 - ① 血清ビリルビン値の上昇 $\geq 1\text{mg/dl/h}$
 - ② 生後 24 時間で血清ビリルビン値 $> 12\text{mg/dl}$
 - ③ 生後 48 時間で血清ビリルビン値 $> 17\text{mg/dl}$
 - ④ それ以降は 48 時間で血清ビリルビン値 $> 20\text{mg/dl}$
 以上は成熟児の場合であり、低出生体重児ではこれより 2mg/dl 低い値を基準とする。
 - (2) Rh 不適合以外の場合
 - ① 成熟児 $\geq 20 \sim 25\text{mg/dl}$
 - ①-1 核黄疸危険因子ある場合 $\geq 20\text{mg/dl}$
 - ② 低出生体重児 $\geq 15 \sim 20\text{mg/dl}$
 - ②-1 核黄疸危険因子ある場合 $\geq 15\text{mg/dl}$
 - ③ ビリルビン値が上記の値に達しなくても核黄疸症状のある場合
- (2)-1. 交換輸血の概略⁵⁾
 児の全血容量の 2 倍 160ml/kg の血液を準備する。これにより児血の 87% が除去される。
 使用する血液型の組み合わせは、
 - ① Rh 不適合の場合
Rh 陰性で児と同型 ABO または O 型
 - ② ABO 不適合の場合
合成血 AB 型血清に O 型血球、抗 A、抗 B 価の低い O 型
 - ③ それ以外の場合
ABO 式血液型に関しては同型あるいは抗 A、抗 B 価の低い O 型が推奨されている。

現象で 3mg/dl 程度上昇することも念頭に入れる。

光線療法中は皮膚色から黄疸の程度を推定することは難しいので、血清ビリルビン値から判断する。

治療中は不感蒸泄が多くなるので摂取水分量を施行前より 30mg/kg/日 増量するか静脈内点滴を行う。

b. 交換輸血

核黄疸を予防するうえで最も確実な治療方法である。その理由は、血中に増加しているビリルビンの除去、感作赤血球の除去、異常抗体の除去、貧血の改善が同時に行われるからである。その適応を表 C-21-2)-4 に示す。

⑤黄疸と母乳栄養

新生児黄疸と母乳栄養については、母乳中断の児と比較し、ピークのビリルビン値、高ビリルビン血症の頻度、光線療法の頻度、照射時間に有意差を認めないため、母乳栄養を一時中断することは意味がなく、母児関係を考えると母乳を人工乳に変更するメリットはないとされている。

母乳栄養児は生後 1 カ月の時点で、10～15% に肉眼的黄疸を認めることが多いが、自

然経過で改善する。

以上、先天性代謝異常症のマススクリーニングとビリルビン検査について、私自身が研修医時代に何故と考えた項目を中心に概説した。

《参考文献》

1. (社)日本母性保護医協会. 先天性代謝異常の早期発見と治療. 昭和52年1月 発刊
2. 14・15年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国状況 WWW.nch.go.jp/policy/shoumann14/15tourokujyoukyo.htm
3. (社)日本母性保護医協会. マタernal PKU. 平成3年5月 発刊
4. (社)日本産婦人科医会. 新生児のプライマリケア. 平成14年3月 発刊
5. 五十嵐正雄. 最新産婦人科治療指針. 永井書店

〈宮崎亮一郎*〉

*Ryoichiro MIYAZAKI

*Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Tokyo

Key words: Congenital metabolic disorders・Nuclear jaundice・Mass screening

索引語: 先天性代謝異常, Guthrie 検査, 新生児黄疸