

母子健康手帳に綴じ込まれた松井式便色カードの 4番の回答頻度とその転帰に関する研究

コ エンコウ コウ ゲンゲン チョウ キンキ
 顧 艶紅*1 孔 元原*2 趙 金琦*3
 ヨウ カイガ チョウ ビ リ リュウ マツイ アキラ
 楊 海河*3 刁 美*4 李 龍*5 松井 陽*6

目的 2012年度から、デジタル印刷技術を利用した松井式便色カードが、改正された母子健康手帳に綴じ込まれて全国配布されるようになった。日本胆道閉鎖症研究会の報告では同便色カードの3番（陽性）と5番（陰性）の中間色である4番（陰性）が、約4割の胆道閉鎖症の患児で報告され、4番の新生児・乳児に対して、胆道閉鎖症の精査を行うかどうか議論されている。今回は北京市での追跡データを用いて、松井式便色カードの4番の回答頻度や転帰について解析し、生後4カ月までの便色の経時的変化、4番の便色と胆道閉鎖症の発症などの関係について明らかにすることを目的とした。

方法 2013年12月～2014年10月に北京市において、保護者が日本の母子健康手帳に綴じ込まれた松井式便色カードと同様のカード（中国語訳付き）を受け取った29,799人の出生児を研究対象とした。産科において訓練された産科のスタッフらが、保護者に家庭内で便色を観察し、1～3番の便色になったら、直ちに北京市新生児マスキングセンターの外来へ受診をするように、また生後2週間、生後1カ月、生後1～4カ月の計3回記録するように説明した。記録情報は同センターの追跡システムや生後42日健診などを通して、フィードバックしてもらった。便色番号の報告頻度とその95%信頼区間を2項分布で計算し、検証した。

結果 有効回答数は27,561（92.5%）であった。生後2週間、生後1カ月、生後1～4カ月の3回の時点で最も報告の頻度の高かったのが5番で、次いで4番であった。4番と別の便色との組み合わせで出現する頻度が高い傾向にあった。しかし、4番と1番、2番、3番の組み合わせと報告されたのはそれぞれ0人（0.0%）、1人（0.02%）、4人（0.07%）であった。4番便色と1～3番便色、5～7番便色と1～3番便色はそれぞれ交互に出現することもあったが、頻度は低く、両者の有意差はなかった。本研究で診断された2人の胆道閉鎖症患児では、3つの記録時点では、それぞれ4番→2番→（未観察）、5～7番→5～7番→3番であった。

結論 健常児と胆道閉鎖症の患児において、生後4カ月まで、便色の経時的変化または複数の便色の組み合わせがみられた。4番の便色を示されてもすぐに精密検査をする必要はなく、引き続き観察し、1～3番に変化したら、すぐに受診するように勧める。胆道閉鎖症患児では必ずしも1番の「灰白色便」を呈するとは言い切れない。また、便色の変化を観察しながら、遅延性黄疸等のサインも見逃さないようにしてほしい。今後便色カードの異常便色のパネルを増やす選択肢を検討する必要がある。

キーワード 胆道閉鎖症、松井式便色カード、早期発見、陽性者、精密検査

*1 大阪医科大学衛生学・公衆衛生学Ⅰ・Ⅱ教室講師

*2 中国首都医科大学附属北京市産婦人科病院北京市新生児マスキングセンター主任・医師

*3 同医師 *4 中国北京市首都児科研究所小児外科医師・教授 *5 同主任・教授

*6 国立成育医療研究センター病院名誉病院長

I はじめに

アジアにおいては胆道閉鎖症（以下、本症）の有病率が高く、日本と中国では約1万人に1人である¹⁾²⁾。本症は胎児期から新生児期、まれに乳児期早期にかけて、肝外および肝内胆管の原因不明の炎症により、胆汁を肝から腸へ排出できなくなる疾患である。初期症状は生後14日以降も続く黄疸、淡黄色便、濃黄色尿である。この時期に脂溶性ビタミンKの吸収障害による頭蓋内出血で気づかれることもまれではない³⁾。放置すれば、胆汁性肝硬変、慢性肝不全に進行して、2～3歳までに死亡する。治療として肝門部空腸吻合（以下、葛西手術）⁴⁾しかないが、術後1年での黄疸消失が58%であり、黄疸が消失しない患児は肝移植を受けるしかない。日本において、18歳以下の子どもの生体肝移植の原因の6割が本症によると報告された⁵⁾。

近年、日本やフランスでの研究で、生後早期の葛西手術が肝移植なしの自己肝の長期生存率の上昇と患児のQuality of lifeの向上につながる事が明らかになった¹⁾⁶⁾⁷⁾。本症の早期発見のために、1980年代からいくつかのスクリーニング法が検討された⁸⁾。そのうち、1994年に松井が開発した便色カード法が最も広く、長く使われている方法である¹⁾⁹⁾。便色カード法は感度と特異度が高く¹⁾²⁾、便色カードによる早期発見・早期診断が患児の長期自己肝生存率を高めることはすでに証明されている¹⁾⁷⁾。2012年度からデジタル印刷技術を利用した松井式便色カード（以下、便色カード）が改正された母子健康手帳に綴じ込まれて、全国配布されるようになった¹⁰⁾。便色カードは7色で、1～3番は本症患児の淡黄色便、4～7番は生後1カ月の健常児の便色を参考にして、作成された⁸⁾¹⁰⁾。厚生労働省による通知では、「Japan Color 2001 Coated印刷基準で印刷すること」と「各ステップのLab値が明示」されている¹¹⁾。

便色カードが2013年に国際共同研究によって中国北京市に導入され、北京市において約3万

人の新生児を対象にマスキングのパイロット研究が行われた。北京市の新生児マスキングの追跡システムによって、生後2週間、生後1カ月と生後1～4カ月に保護者が回答した便色番号が収集された結果、この便色カードの感度と特異度が高い²⁾ことが明らかになった。一方、日本胆道閉鎖症研究会の報告¹²⁾では、日本において2015～2016年に便色カードの3番と5番の中間色である4番が約4割の本症の登録患児で報告された。4番の新生児・乳児に本症の精査を行うかどうか議論されているが、エビデンスが乏しいため結論が出ていない¹³⁾。そこで、本研究では北京市での研究の追跡データを用いて、便色カードの4番の回答頻度や転帰について解析し、生後4カ月までの便色の経時変化、本症の発症などとの関係について明らかにすることを目的とした。

II 方 法

(1) 対象者と調査方法

2013年12月～2014年10月に北京市の分娩施設において、保護者が日本の母子健康手帳に綴じ込まれた便色カードと同様のカード（中国語訳付き）を受け取り、家庭内で便色が観察された29,799人の出生児を研究対象とした²⁾。フェニルケトン尿症等に関するルーチンの新生児マスキングの説明の際に、保護者が家庭内で便色を観察し、生後2週間、生後1カ月、生後1～4カ月の計3回記録するように¹⁴⁾、訓練された産科のスタッフらが説明した。1～3番の便色になったら、北京市新生児マスキングセンターの外来に受診するように勧めた。また、記録情報は上記センターの追跡システムや生後42日健診などを通して、北京市新生児マスキングセンターにフィードバックしてもらい、集計した。

(2) 解析方法

便色カードの番号の回答頻度とその95%信頼区間を2項分布で計算し、検証した。

(3) 倫理的配慮

本調査は国際共同研究で、知的財産や個人情報保護の保護、調査の拒否やデータの管理について説明し、保護者から署名した同意書類をもらった。なお、本調査研究は日本の国立成育医療研究センター倫理審査委員会（平成26年4月30日承認、番号：13号、24号と758号）と北京市産婦人科病院倫理審査委員会（平成25年3月25日承認、審査番号：2013-ky-010号）での倫理審査を受け、承認を得たうえで実施した。

III 結 果

2013年12月～2014年10月までの間、少なくとも1回だけでも回答のあった有効回答数は、27,561人（92.5%）であった。

(1) 便色カードの4番、1～3番と5～7番の回答頻度（表1）

生後2週間、生後1カ月、生後1～4カ月の3回の時点で最も回答頻度の高かったのが5番で、次いで4番であった。生後2週間、生後1カ月、生後1～4カ月の3回の時点で、少なくとも1回でも5番であった回答人数の割合は、それぞれ68.7%、70.4%と70.2%であり、少なくとも1回でも4番であった回答人数の割合は、それぞれ36.1%、34.3%と35.5%であった。

4番は別の便色との組み合わせで出現する回答頻度が高い傾向にあった。生後2週間、生後1カ月、生後1～4カ月の3回の時点で少なくとも1回でも4番を示したと回答した全体数のうち、4番だけと回答したのはそれぞれ49.7%、46.8%と42.4%であり、4番と5～7番の組み合わせと答えたのはそれぞれ50.3%、53.2%と57.6%であった。4番と1～3番の組み合わせと報告したのはそれぞれ0人（0.0%）、1人（0.02%）と4人（0.07%）であった。

表1 便色カードの4番と5番の回答者数の内訳

(単位 人、() 内%)

	生後2週間	生後1カ月	生後1～4カ月
1番から7番の回答総数	19 590(100.0)	19 566(100.0)	17 207(100.0)
4番が含まれる回答総数	7 070(36.1)	6 714(34.3)	6 104(35.5)
4番のみ	3 517(49.7)	3 141(46.8)	2 587(42.4)
4番と1～3番の組み合わせ	0(0.0)	1(0.02)	4(0.07)
4番と5～7番の組み合わせ	3 553(50.3)	3 572(53.2)	3 513(57.6)
5番が含まれる回答総数	13 460(68.7)	13 773(70.4)	12 083(70.2)
5番のみ	8 264(61.4)	8 485(61.6)	6 762(56.0)
5番と1～3番の組み合わせ	0(0.0)	0(0.0)	3(0.02)
5番と4～7番の組み合わせ	5 196(38.6)	5 288(38.4)	5 318(44.0)

(2) 4番と5～7番の便色がそれぞれ1～3番に経時的に変化する頻度（図1と図2）

表1のデータのうち、便色観察の3時点のデータが揃った乳児だけを対象にして、生後2週間から便色が4番（図1上）または5～7番（図1下）を示したことのあった回答において、生後1カ月と生後1～4カ月までの便色の時系列の変化を示す。生後2週間に少なくとも1回でも4番を示した7,070人のうち、生後1カ月に1～3番に変化したことがあったと回答したのは2人（0.03%）で、二項分布で計算した95%信頼区間（以下、二項分布で計算した95%CI）は[0.00%、0.10%]であった。また、生後2週間と生後1カ月に連続的に4番を示したことがあった6,451人の回答者のうち、生後1～4カ月に1～3番を示したことがあったと回答したのは5人（0.08%）であり、95%CIは[0.03%、0.18%]であった。

生後2週間に少なくとも1回でも5～7番を示した12,517人のうち（図1）、生後1カ月に3番に変化したことがあった頻度は1人（0.01%）で、95%CIは[0.00%、0.04%]であった。また、生後2週間と1カ月に連続的に5～7番を示したことがあったと回答した11,962人のうち、生後1～4カ月に1～3番を示したことがあった頻度は12人（0.10%）で、95%CIは[0.05%、0.18%]であった。

また、生後2週間の便色の番号と関係なく、生後1カ月に4番を示したことがあったと回答した6,714人のうち（図2）、生後1～4カ月に1～3番を示したことがあった頻度は7人（0.10%）であり、95%CIは[0.04%、0.21%]

図1 便色の時系列変化（生後2週間，生後1カ月，生後1～4カ月）

(単位 人, () 内%)

便色カードの番号	生後2週間	生後1カ月(%)	生後1～4カ月(%)
1	(0)	0	0
2	(1)	1 (0.01) ^a	1 (0.02)
3	(1) ^b	1 (0.01)	4 (0.06) ^c
4	7,070	6,451 (91.2)	5,792 (89.8)
5～7		504 (7.1)	235 (3.6)
不明		113 (1.6)	419 (6.5)
合計	7,070	7,070 (100.0)	6,451 (100.0)

便色カードの番号	生後2週間	生後1カ月(%)	生後1～4カ月(%)
1	(0)	0	0
2	(1)	0 (0.0)	1 (0.01) ^d
3	(1) ^b	1 (0.01)	11 (0.09) ^e
4	(7,070)	189 (1.5)	125 (1.0)
5～7	12,517	11,962 (95.6)	10,219 (85.4)
不明		365 (2.9)	1,606 (13.4)
合計	12,517	12,517 (100.0)	11,962 (100.0)

- 注 1) 表1のデータのうち、3時点のデータが揃った乳児だけを対象にして、生後2週間から便色が4番（上）または5～7番（下）を示したことのあった回答において、生後1カ月と1～4カ月までの便色の時系列の変化を示す。
- 2) 4番の集計方法：少なくとも1回でも4番であったと回答した人数で、1～3番を示したことがある回答者（陽性者）が含まれていない。
- 3) 5～7番の集計方法：少なくとも1回でも5～7番であったと回答した人数で、1～3番（陽性者）、または4番を示したことのあった回答者が含まれていない。
- 4) ^a 1番目の胆道閉鎖症患児（1人）、^b アラジール症候群（1人）、^c サイトメガロウイルス感染症（1人）、^d 静脈栄養による肝機能障害（1人）、^e 2番目の胆道閉鎖症患児（1人）。

であった。

生後2週間の便色の番号と関係なく、生後1カ月に5～7番を示した12,851人の回答者のうち（図2）、生後1～4カ月に1～3番を示したことがあった頻度は12人（0.09%）であり、95%CIは [0.05%, 0.16%] であった。

(3) 真陽性者（本症患者）と偽陽性者（本症以外の患児または健常児）における便色の経時変化

生後2週間に1～3番を示したことがあった2人の回答者は（図1）、本症に関して偽陽性者であった。生後1カ月に1～3番を示した3人の回答者のうち（図1）、2人は偽陽性者であり、1人が本症であると診断され、この本症患者は生後2週間に4番、生後1カ月に2番を示したため、受診し本症と診断され、その後の便色は未観察であった。生後1～4カ月に1～3番を示した19人のうち（図2のデータに図1のデータを含む）、18人は偽陽性者であり、他

図2 便色の時系列変化（生後1カ月，生後1～4カ月）

(単位 人, () 内%)

便色カードの番号	生後1カ月	生後1～4カ月(%)
1		1 (0.02)
2		1 (0.02)
3		5 (0.07) ^f
4	6,714	5,887 (87.7)
5～7		266 (4.0)
不明		554 (8.3)
合計	6,714	6,714 (100.0)

便色カードの番号	生後1カ月	生後1～4カ月(%)
1		0
2		1 (0.01)
3		11 (0.09) ^e
4	(6,714)	181 (1.4)
5～7	12,851	10,554 (82.1)
不明		2,104 (16.4)
合計	12,851	12,851 (100.0)

- 注 1) 生後2週間の便色カードの番号と関係なく、生後1カ月から便色が4番（上）または5～7番（下）を示したことのあった回答者において、生後1～4カ月までの便色の時系列の変化を示す（図1の部分のデータを含む）。
- 2) 4番の集計方法：少なくとも1回でも4番であったと回答した人数で、1～3番を示したことがあった回答者（陽性者）が含まれていない。
- 3) 5～7番の集計方法：少なくとも1回でも5～7番であったと回答した人数で、1～3番（陽性者）、または4番を示したことのあった回答者が含まれていない。
- 4) ^e 2番目の胆道閉鎖症患児（1人）、^f Duchenne型筋ジストロフィー症（1人）。

表2 偽陽性者の3つの観察時点での便色変化

生後2週間→生後1カ月→生後1～4カ月	人数
合計	18
7番 → 3番 → 7番	1
5～7番 → 5～7番 → 3番	3
5番 → 5番 → 3番	7
5～7番 → 4番 → 1番	1
4～5番 → 4～5番 → 3番	1
4番 → 4番 → 2～3番	3
4番 → 3～4番 → 4または7番	1
2～3番 → 5～7番 → 4～5番	1

の1人が本症であると診断され、この本症患者は生後2週間と生後1カ月に5～7番で、生後1～4カ月に3番を示した。陽性者が合計24人で、本症に関して、2人が真陽性者（本症患者）で、22人が偽陽性者であった。

22例の偽陽性者のうち、本症以外の疾患であった4人の患者（図1のb, c, d, 図2のf）を除いて、18人の偽陽性者において、3つの観察の時点で便色の変化は表2のとおりであった。

Ⅳ 考 察

本症は生後5カ月までに発症すると報告されている¹⁵⁾。本症を発症した新生児や乳児のうち、1カ月以内に便色の変化を示したのは7～8割で、1カ月以上は約2割であったと報告されている¹⁴⁾。本研究では2人の本症患者が生後1カ月まで便色はそれぞれ4番と5～7番であった。また、ほかの2人の本症患者が生後2～3日に重篤な黄疸を呈したため、産科からNICUに運ばれ診断されて、家庭内で便色カードを利用していなかったため、本研究の対象から外された²⁾。便色カードを用いて、保護者が自宅で便色を観察した結果、健常児と本症患者において、出生後4カ月まで便色の連続変化が認められた。4番便色の単独の出現の頻度と比べ、4番と5～7番の便色が交替で出現する頻度が高かった。また、4番と1～3番の便色、5～7番と1～3番の便色が交替で出現することがあるが、頻度は極めて低く、両者の頻度差は統計上有意ではなかった。

「便色4番を示した児に対して、精密検査すべきか¹³⁾」という疑問に対して、本研究の結果に基づいて、以下のようにまとめることができる。つまり、4番または5～7番の便色を示しても、新生児と乳児の集団では1～3番の便色に変化する確率は極めて低く、1～3番に近い便色になったら、直ちに受診すべきであるという従来の「胆道閉鎖症早期発見のための便色カード活用マニュアル¹⁴⁾」の説明のとおりに対応して良い。本研究では診断された2例の本症患者のうち、1例が4番を示したのち、2番に変化した。

また、日本胆道閉鎖症研究会が集計した本症患者でみられた「4番の便色が4割もあった²⁾」という現象について、今回の研究結果では以下のような解釈ができる。①本研究では本症と診断された患児の人数は少ないが、2例の患児のうち、1例(50%)が4番を示したのち、生後1カ月に2番が変わってしまった。②約2割の本症患者では生後4週以降に初めて異常

便色の変化が認められるという時間の幅があるので¹⁴⁾¹⁶⁾、便色変化の前に重篤な黄疸または遅延性黄疸や出血などの症状により本症であると診断されてしまった後は、便色カードを利用する必要がないと思われ、診断直後の便色変化の記録はなく、発症までの記録であった4番のまま報告されてしまった可能性がある。③4番と1～3番が組み合わせて観察されて、複数の番号を同時に報告し、結局個別集計によって、4番の割合が高くなってしまった可能性もある。したがって、4番が3番が判断しにくく迷う可能性は否定できないので、台湾の便色カード⁹⁾のように異常便色のパネルを4種類に増やせば、この問題を解決する方法になりうる。

今回の研究結果では、2人の本症患者は発症時にそれぞれ薄黄色の2番と3番の便色を示し、「灰白色便」の1番の便色に近い色ではなかった。したがって、本症患者が必ず「灰白色便」を示すとは限らない、という啓発教育をする必要がある。

便色カードの利用によって、本症以外の胆汁うっ滞性疾患等の早期発見にもつながった²⁾。また、先行研究²⁾で報告したように本研究期間内に北京市ではほかの2人の新生児が生後2～3日に重篤な黄疸を呈したため、産科からNICUに運ばれてから本症であると診断されたが、家庭内で便色カードを利用していなかったため、本研究の対象から外された²⁾。出生直後は、ほかの症状、例えば頭蓋内出血などが本症診断の手掛かりになりうるので²⁾³⁾¹⁴⁾、本カードを利用する際に、便色以外の症状、例えば生後2週間以上続く黄疸または重篤な黄疸やまれな脳出血のサインも見逃してはいけないことから、啓発教育をする必要がある。

本研究では、偽陽性の報告数が少なかった。北京市で訓練された産科の看護師が便色カードを配布し、保護者に家庭内の利用法を説明したことが一因と考えられる。この事実は先行研究¹⁷⁾¹⁸⁾と同様に、保護者へのカード利用に関する説明の重要性が偽陽性者数の減少につながることを示唆している。

謝辞

本研究は成育医療研究開発費（25-5、26-31）、北京市自然科学基金（7133241）の助成を受けたものです。

文 献

- 1) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival : a 19-year cohort study in Japan. *Journal of Pediatrics*. 2015 ; 166(4) : 897-902.
- 2) Kong YY, Zhao JQ, Wang J, et al. Modified stool color card with digital images was efficient and feasible for early detection of biliary atresia-a pilot study in Beijing, China. *World Journal of Pediatrics* 2016 ; 12(4) : 415-20.
- 3) 顧艶紅, 伊藤玲子, 工藤豊一郎, 他. 胆道閉鎖症の早期発見のため医療関係者の迅速な対応が求められる一頭蓋内出血を発症した2例の検討. *日本マスキリーニング学会誌* 2015 ; 25(3) : 47-51.
- 4) Kasai M, Suzuki M. A new operation for non-correctable biliary atresia : Hepatic portoenterostomy. *Shujutsu* 1959 ; 13 : 733-9. (in Japanese).
- 5) Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, et al. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan : An analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *American Journal of Transplantation* 2013 ; 13 : 1830-9.
- 6) Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence : a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics* 2009 ; 123(5) : 1280-6.
- 7) Gu YH, Matsui A. Long-term native liver survival in infants with biliary atresia and use of a stool color card : Case-control study. *Pediatric International* 2017 ; 59(11) : 1189-93.
- 8) 顧艶紅, 松井陽. 便色カードによる胆道閉鎖症のスクリーニング. *周産期医学* 2014 ; 44(10) : 1337-41.
- 9) Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008 ; 47(4) : 1233-40.
- 10) 厚生労働省. 母子保健法施行規則の一部を改正する省令の公布について(雇児発1228第1号) (https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb7958&dataType=1&pageNo=1) 2019.12.25.
- 11) 厚生労働省. 母子健康手帳における便色カードの作成等の要領について(雇児母発1228第1号) (https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb7959&dataType=1&pageNo=1) 2019.12.25.
- 12) 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録2016年集計結果. *日本小児外科学会雑誌* 2018 ; 54(2) : 307-13.
- 13) 日本胆道閉鎖症研究会. 胆道閉鎖症診療ガイドライン. へるす出版. 2018.10.
- 14) 胆道閉鎖症早期発見のための便色カード活用マニュアル (https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kodomo/kodomo_kosodate/boshi-hoken/dl/kenkou-04-06.pdf) 2019.12.25.
- 15) Matsui A, screening for biliary atresia. *Pediatric Surgery International* 2017 ; 33 : 1305-13.
- 16) Matsui A, Fujimoto T, Takazawa Y, et al. Serum bile acid levels in patients with extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis during the first 10 days of life. *Journal of Pediatrics* 1985 ; 107(2) : 255-7.
- 17) 手塚美智子, 吉永美和, 花井潤師, 他. 便色カードの改訂に伴う胆道閉鎖症スクリーニング回答数の変化. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2013 ; 23(2) : 206.
- 18) 顧艶紅, 大森豊緑, 松井陽. 自治体における母子健康手帳と綴込型松井式便色カードの印刷および交付・説明の状況に関する全国調査. *厚生指標* 2018 ; 65(1) : 8-14.