



新生児尿中硫酸抱合型胆汁酸の基準値設定と先天性胆道閉鎖症のスクリーニング検査開発に関する研究

山根, 寛 ; 連, 利博 ; 片山, 俊郎 ; 後神, 秀基 ; 松山, 壮一郎 ; 南部, 征喜 ; 馬場, 茂明 ; 亀野, 靖郎

(Citation)

神戸大学医学部保健学科紀要, 13:1-8

(Issue Date)

1997-12-15

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/00181832>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00181832>



新生児尿中硫酸抱合型胆汁酸の基準値設定と 先天性胆道閉鎖症のスクリーニング検査開発に関する研究

山根 寛¹⁾, 連 利博²⁾, 片山 俊郎³⁾
後神 秀基⁴⁾, 松山 壮一郎²⁾, 南部 征喜⁵⁾
馬場 茂明⁶⁾, 亀野 靖郎⁴⁾

はじめに

血中総胆汁酸は肝胆道系疾患で増加することが知られているが、胆道系閉鎖が高度であれば、その多くは硫酸抱合型胆汁酸として尿中に排泄される^{1) 2)}。従って、尿中硫酸抱合型胆汁酸 (urinary sulfated bile acids: U S B A) 動態は、肝胆道系疾患の病態との関連において興味のあるところであった^{3) 4)}。

従来のU S B A測定は抽出、脱硫酸処理、誘導体化等の煩雑な前処理操作を必要とする分析法であったため、日常検査法として利用できるものではなかった。その後、1991年、*Pseudomonas testosteroni* から硫酸抱合型胆汁酸の3 α -硫酸エステルを特異的に加水分解する酵素 (bile acid sulfate sulfatase: B S S)^{5) 6)}が発見されて、精製され、酵素法による測定法の開発^{7) 8)}とその臨床的意義の検討により、肝胆道系疾患の日常検査として有用であることが確認された^{9) ~10)}。しかし、本法が非侵襲である利点から最も有用性が発揮される対象である新生児や小児に関する報告がなく、日常検査として利用されていないのが現状である。

そこで、産科、小児科領域の肝胆道系疾患におけるU S B A測定の意義、とくに先天性胆道閉鎖症の早期発見のためのスクリーニング検査としての有用性について検討を試みた。今回は第一段階として、新生児、小児を対象とするための問題点、また出生後の早期、すなわち出生直後から1ヶ月の時期における適切な採尿時期、採取方法の検討と、併せてこの時期での基準値決定について報告する。

対象と方法

1. 対象

早期診断が困難であり新生児の難病である先天性胆道閉鎖症におけるU S B A排泄と、その早期測定の有用性について検討を試みることを目的とした研究計画を作成した。この研究趣旨に賛同し、参加した兵庫県下の産科病医院10施設において、1996年3月から7月の間に出生した全新生児を対象とした。患児の親に担当医師が直接趣旨の説明を行い、同意の得られた場合に所定の同意書を作成し、採尿を実施した。採尿時期は、出生直後として生後4日目、及び1

1. (株) ファルコバイオシステムズ
FALCO biosystems Ltd.
2. 兵庫県立こども病院
Kobe Children's Hospital
3. 神戸総合医療介護福祉専門学校
Kobe Co-medical College
4. 神戸大学医学部保健学科
Faculty of Health Science, Kobe University School of Medicine.
5. 兵庫県立成人病臨床研究所
Hyogo Institute of Clinical Research
6. 国際糖尿病教育学習研究所
International Institute for Diabetes Education and Study

ヶ月検診時の2回とした。出生直後尿は975例（採尿日齢平均 4.1 ± 1.9 日）、1ヶ月後尿は597例（採尿日齢平均 32.4 ± 8.5 日）であった。また測定結果分析に用いる情報として、各対象の出生時妊娠週数、出生時体重、光線療法の有無、便色、授乳栄養種別等を記入した用紙を検体に添付することとした。

2. 検体

被検尿はすべて患児に採尿バックを装着して採取した随時尿を用いた。採尿後、必要量（2 ml 程度以上）をスポイドチューブまたはプラスチックピットに移し密栓してからすみやかに -20°C 冷凍保存した。その後3週から6週間程度の冷凍保存期間を経て測定を実施した。測定直前に水浴 37°C で加温解凍し析出物を溶解後、十分に転倒混和してから約900 Gで5分間遠心し上清を測定に供した。USBA測定と同時にクレアチニン測定も実施した。

3. 測定機器及び試薬

(1)測定機器

自動分析装置COBAS-MIRA（日本ロシュ株）

(2)試薬

USBA測定：尿中硫酸抱合型胆汁酸測定用試薬キット「ユーバステック」（マルキン醤油株、第一化学薬品株）のLot.6001及び6002。標準液は各々の試薬キットに添付のグリコリトコール酸-3-硫酸溶液（濃度 $50.00 \mu\text{mol/l}$ ）を用いた。2種のロットに測定値に影響を与えるようなロット間差は認めなかった。

クレアチニン測定：クレアチニン測定用クリニメイ トCRE試薬（第一化学薬品株）の第1試薬Lot.138RCT及び第2試薬Lot.130RAT、標準物質としてアナセラムCRE標準液（濃度 10mg/dl 、第一化学薬品株）Lot.015RBTを用いた。

4. 測定原理と操作法

(1)測定原理

USBA測定：田附ら⁷⁾の報告した2段階方式の酵素的比色定量法を用いた。第1段階で sulfatase (BSS) により硫酸抱合型胆汁酸 (USBA) を水解し、 3β -ヒドロキシ胆汁酸と

する。第2段階ではNADの存在下で 3β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (3β -HSD) により 3β -ヒドロキシ胆汁酸を酸化し、この反応によって生成する還元型NADをジアホラーゼによるホルマザン色素形成反応に導き呈色させる。このホルマザン色素を比色し、検量線から基質USBAを定量する。

クレアチニン測定：ヤッフエ反応による初速度測定にて行った。

(2)測定方法

USBA測定、クレアチニン測定とも、各々の試薬についてメーカーの設定した自動分析装置COBAS-MIRA用のパラメーターに従って測定した。

測定結果としてはUSBA、クレアチニンの実測値と、この両者からクレアチニン補正值も求めた。

結 果

(1)測定精度

USBA測定について、 $202.45 \mu\text{mol/l}$ 、 $185.65 \mu\text{mol/l}$ 濃度の尿試料及び、標準液である $50.00 \mu\text{mol/l}$ 濃度のグリコリトコール酸-3-硫酸溶液の希釈系列を測定し、いずれも良好な直線性を認めた。但し、同時再現性については尿を試料とした検討において低濃度域で「表1」に示すごとくバラツキを認めた。

表1 尿試料でのUSBA測定値の同時再現性

urine	A	B	C	D	E	F
mean	-0.41	1.26	1.80	2.80	6.75	64.54
MAX	1.41	2.04	2.74	3.55	7.49	65.39
MIN	-2.01	0.41	0.88	2.14	5.81	63.19
SD	0.996	0.596	0.618	0.493	0.607	0.800
CV%	-243.0	46.7	34.3	17.6	8.9	1.2

クレアチニン測定については、 84.4mg/dl までの直線性を確認しており今回の測定値域において満足できるものであった。また、同時再現性についても $n=10$ でCVが 0.8% （濃度 13.6mg/dl ）、 1.1% （濃度 6.5mg/dl ）と良好であった。

(2)測定結果

出生直後採尿におけるU S B A実測値は平均 $1.25 \mu\text{mol/l}$ 、標準偏差 4.22 、最小値 $-0.46 \mu\text{mol/l}$ 、最大値 $77.11 \mu\text{mol/l}$ 、クレアチニン測定値は平均 19.4mg/dl 、標準偏差 13.3 、最小値 2.8mg/dl 、最大値 139.4mg/dl 、またクレアチニン補正U S B A値は平均 $5.48 \mu\text{mol/g}\cdot\text{cr}$ 、標準偏差 7.59 、最小値 $-3.7 \mu\text{mol/g}\cdot\text{cr}$ 、最大値 $101.60 \mu\text{mol/g}\cdot\text{cr}$ であった。

出生一ヶ月後採尿におけるU S B A実測値は平均 $1.06 \mu\text{mol/l}$ 、標準偏差 2.20 、最小値 $0.00 \mu\text{mol/l}$ 、最大値 $40.47 \mu\text{mol/l}$ 、クレアチニン測定値は平均 8.5mg/dl 、標準偏差 5.9 、最小値

表2 測定結果

	項 目	平均 $\pm$ SD	最小値	最大値
直後尿 採尿日齢 4.1 ± 1.9 日 n=975	USBA実測値	1.25 ± 4.22	-0.46	77.11
	CRE値	19.4 ± 13.3	2.8	139.4
	cre補正USBA	5.48 ± 7.59	-3.7	101.60
1ヶ月後 採尿日齢 32.4 ± 8.5 n=597	USBA実測値	1.06 ± 2.20	0.00	40.47
	CRE値	8.5 ± 5.9	1.8	72.4
	cre補正USBA	12.15 ± 18.88	0.00	206.30

1.8mg/dl 、最大値 72.4mg/dl 、またクレアチニン補正U S B A値は平均 $12.15 \mu\text{mol/g}\cdot\text{cr}$ 、標準偏差 18.88 、最小値 $0.00 \mu\text{mol/g}\cdot\text{cr}$ 、最大値 $206.30 \mu\text{mol/g}\cdot\text{cr}$ であった(表2)。

出生直後及び出生一ヶ月後のU S B A実測値及び、クレアチニン補正U S B A値の散布図を「図1」に示す。

U S B A実測値とクレアチニン補正U S B A値の間では、精密性の点でクレアチニン補正U S B A値の誤差が増幅されていると考えられるので、U S B A実測値の解析を行った。

U S B A実測値の分布型は二項分布型と見なすことができ、対数正規分布型に近似しているので、対数変換することにより正規分布の確認を行った(図2, 3)。

出生直後採尿の場合の有意水準5%におけるU S B A実測値の基準域は、全例859例(全数973, 欠損数114 [測定値=0])においては $0.108 \sim 5.097 \mu\text{mol/l}$ 、光線治療を施さなかった新生児668例(全数751, 欠損数83)においては $0.107 \sim 5.031 \mu\text{mol/l}$ 、光線治療を施した新生児40例(全数44, 欠損数4)においては $0.117 \sim 18.274 \mu\text{mol/l}$ であった。光線治療の有無を考慮して、

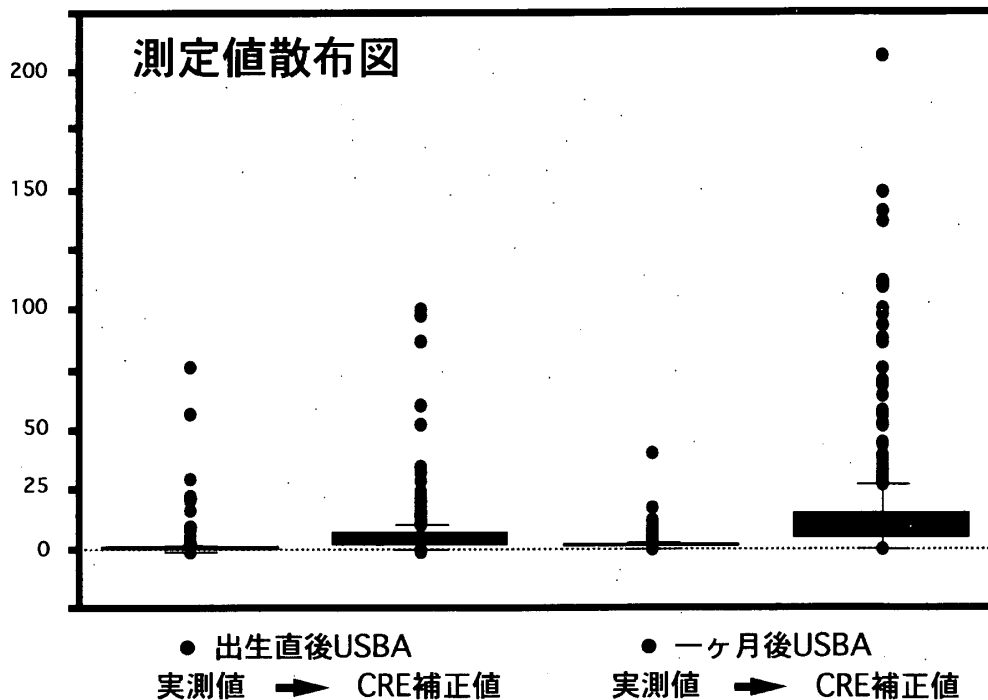


図1 新生児U S B Aの実測値とクレアチニン補正值の分布

判別分析により判断した場合の基準域は $0.0 \sim 4.871 \mu\text{mol/l}$ となった。上限値は判別分析結果とし、下限値は対数変換を施しているので 0.0 とした。

出生一ヶ月後採尿の場合の有意水準 5% におけるUSBA実測値の基準域は、全例513例（全数597，欠損数84）においては $0.095 \sim 5.136 \mu\text{mol/l}$ ，光線治療を施さなかった新生児411例（全数480，欠損数69）においては $0.094 \sim 5.332 \mu\text{mol/l}$ ，出生直後時期に光線治療を施した新生児21例（全数24，欠損数3）においては $0.111 \sim 5.206 \mu\text{mol/l}$ であった。光線治療の有無を考慮して，判別分析により判断した場合の基準域は上限値は判別分析の結果とし，下限値は対数変換を施しているので 0.0 とすると $0.0 \sim 5.064 \mu\text{mol/l}$ となった。

以上の結果より出生直後及び，出生一ヶ月後のいずれの時期の採尿においてもカットオフ値は

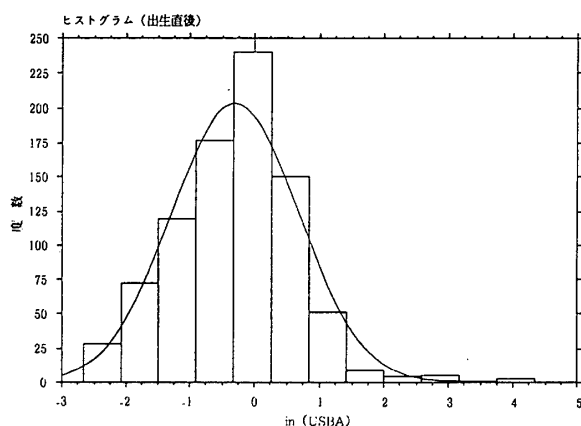


図2 新生児USBAの実測値の対数変換後の分布（出生直後）

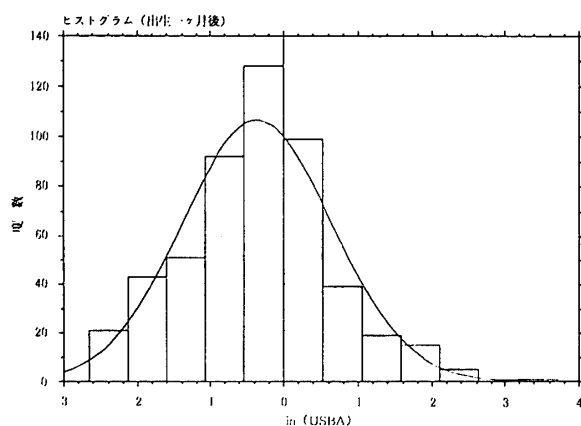


図3 新生児USBAの実測値の対数変換後の分布（一ヶ月後）

$5.00 \mu\text{mol/l}$ と設定した。この設定値においてカットオフ値を越える異常高値とみなされるものは，出生直後採尿で15例（ $5.49 \sim 77.11 \mu\text{mol/l}$ ），出生一ヶ月後採尿で18例（ $5.02 \sim 40.47 \mu\text{mol/l}$ ）の合計33例であった。出生直後，一ヶ月後の2回の検査ともに異常高値であった例は無かった。すなわち出生直後に異常高値であったものは一ヶ月後には全て低下し，基準値範囲内であった。

出生から約1年が経過したが，全対象者において先天性胆道閉鎖症の発症例はなかった。すなわち今回のカットオフ値設定のもとで異常高値と判定された33例は胆道閉鎖症診断としては全てfalse positiveとなる。false positiveの発生率は出生直後採尿の場合 1.5% ，出生一ヶ月後採尿の場合 3.0% ，2回を通じてでは 2.1% であった。false negativeは1例も無く， 0% であった。

この研究の対象者のうち3名について精査として血液検査，エコー検査を実施した。このうちの2名のUSBA値は異常値域ではなかったが2回の検査のいずれかが $4.00 \mu\text{mol/l}$ を越えており，このうちの1名は他の血液検査データに異常は認められなく，もう1名は総ビリルビン，GOT，ALPが若干異常高値を示し，その他の肝障害が推定された。残りの1名は出生4日後採尿値が $7.59 \mu\text{mol/l}$ で一ヶ月後は採尿していない例であったが，エコー検査によって脂肪肝と診断された。

また今回の測定期間中に参考例として，すでに肝胆道系疾患と診断されている新生児のUSBA値を数例測定した。その結果を「表3」に示した。いずれも早期においてカットオフ値を越える異常高値を示していた。

表3 肝胆道系患児におけるUSBA値

患児	疾患名	採尿日齢	USBA測定値
A	胆道閉鎖	49day	$14.95 \mu\text{mol/l}$
		60day	11.51
		69day	186.35
B	胆道閉鎖	37day	30.79
C	新生児肝炎	53day	9.06
D	遅発性胆道閉鎖	14day	10.91

考 察

今回の研究に対しては、協力10施設のみで約4ヶ月間の期間に975名の新生児の出生直後の尿、及び622名の一ヶ月検診時の尿の出検があった。成人に較べて手間のかかる新生児からの採尿であるにもかかわらず、これだけの出検が得られたことは、非侵襲的かつ容易に採取できる尿の被検試料としての優位性を示すものと考ええる。新生児や小児を対象とした本疾患の早期発見のためのスクリーニング検査として、尿を検体とするUSBA測定が格好の検査であることを確認した。

しかし、尿中成分の定量測定には水分摂取、発汗などによる尿の濃縮や希釈という尿量誤差の影響による変動や、共存する妨害物質の影響を受け易いなど問題点も多い。この尿量誤差の影響の軽減には、24時間蓄尿による全尿を試料とする方法と、随時尿を試料とし、尿中クレアチニン値によって補正する方法がある。しかし、24時間蓄尿を徹底することは成人であっても入院時以外では困難であり、新生児においても同様である。少なくとも新生児、小児のスクリーニング検査の検体としては24時間蓄尿よりも、検体が尿であることの利点、すなわち採取が容易であるという利点をより重視し、新生児におけるUSBA測定法の確立にあたっては随時尿を検体とすることにした。

随時尿を検体とする場合、前述したように尿量誤差の軽減のためにクレアチニン補正を実施することが一般的である。しかし、われわれは、現段階では新生児のUSBA測定においてはクレアチニン補正を実施しないものと結論づけた。クレアチニン補正とは、クレアチニンの1日の排泄量が1gであると仮定し、目的とする尿中成分をクレアチニン1gの排泄に対する相対量（単位/g・cr）で表現するものである。USBA実測値のクレアチニン補正は次の計算式(1)となる。(1)式中のクレアチニン濃度×10の意味は、USBA値の単位と一致させるための尿1000mlあたりのクレアチニン量(mg/l)への換算である。

$$\text{USBA補正值} = (\mu\text{mol/g}\cdot\text{cr})$$

$$\text{USBA実測値} \times \frac{1(\text{g})}{\text{クレアチニン濃度}(\text{mg/dl}) \times 10} \quad \dots(1)$$

(1)式を書き換えると(2)式となる。

$$\text{USBA補正值} = \frac{100}{\text{クレアチニン濃度}} \quad \dots(2)$$

つまりクレアチニン濃度が低値であるほど、USBA実測値に乗ずる補正係数は大きくなり、USBA実測値の持つ誤差自体を相乗的に増幅させることも知られている。青木らの報告¹²⁾では、クレアチニン濃度が40mg/dl未満では尿量誤差の回避効果を越えて逆に新たな誤差が発生するとされている。従来から新生児の尿中クレアチニン値は筋肉量が少ないため成人に較べて低値であるといわれていたが、今回の測定結果においても新生児の尿中クレアチニン値は、出生直後で平均19.4mg/dl、標準偏差13.3、出生一ヶ月後で平均8.5mg/dl、標準偏差5.9と非常に低値である。さらに「表1」に示すように現在の測定ではUSBA実測値のバラツキが低値域でとくに著しいことも判明しており、現在の新生児のUSBA測定においてはクレアチニン補正は測定のバラツキ誤差を増幅させるマイナス効果しかないと考えられる。よって現段階ではクレアチニン補正は実施しないほうがよいと判断した。

但し、クレアチニン補正実施の適否については、新生児や小児における尿中クレアチニン排泄に関する知見、つまり日内変動や日差変動、食事類の影響による変動などの事実と、USBAの腎での排泄過程の判明などを併せての検討を続けることが必要と考える。

USBA測定精度については、「表1」において低値域の再現性の悪いことを指摘した。2.00 $\mu\text{mol/l}$ 以下の低濃度域は検出限界以下であると考ええる。しかし、後述する先天性胆道閉鎖症のスクリーニングとしてのカットオフ値を5.00 $\mu\text{mol/l}$ とすることに対しては、この検出限界の値は影響しない。しかし、さらに正確な診断に寄与す

るためには低値域の再現性を向上させ、検出限界を下げるための試薬、機器の改良、また測定原理の改善開発が必要であると考ええる。

今回の測定対象者については各々の出生時妊娠週数、出生児体重、便色等の情報からすべての対象者が正常出産であると見なされた。また出生から約1年間が経過したが、先天性胆道閉鎖症の発症例はなかった。よって今回の測定値から基準値を算出することは可能であると判断した。そこで今回の測定値を用いた推計学的分析と判別分析により、新生児の出生直後から出生一ヶ月後の時期の基準値は現時点では参考設定として、随時尿によるUSBA実測値で「 $0.00 \sim 5.00 \mu\text{mol/l}$ 」とした。

この基準値のもとでfalse positiveは全例中33例、2.1%であり、false negativeは全例中0例、0%であった。また「表3」に示すように実際の肝胆道系患児の尿が被検尿であった場合でも、 $5.00 \mu\text{mol/l}$ というカットオフ値を越える異常高値としてすべてを早期に発見できたと思われる。これらのことから「 $0.00 \sim 5.00 \mu\text{mol/l}$ 」という基準値の参考設定は実用において十分に有用であり、新生児におけるUSBA測定も新生児の肝胆道系疾患の早期発見に有用である可能性が高いと考える。今回の基準値設定法においては推計学的手法上の原則から必ず若干のfalse positiveが生じることとなる。しかし、USBA測定を多数の対象に実施するスクリーニング検査として確立していくには、false positiveの発生率を極力減らすようなカットオフ値の設定が必要である。false positiveについては精査が必要であり、患者、医師の双方に大きな負担が生じるからである。今後、実際の異常値を含む測定例数を増やし、より精度の高い基準値域、カットオフ値を設定する検討を進める必要があると考える。

測定法の改善改良については、既に新しい測定原理による分析法を検討中であり、これを用いて更に研究を進めたいと考えている。また、測定値を臨床症状や病態との関連において評価、解析していくには臨床現場での検査と精査の実施が望まれ、臨床における主治医の協力が必要である。

今回の研究においては高測定値の評価、解析のための対象者の精査は必ずしも満足すべきものではなかった。この原因のひとつは、精査としての新生児の血液検査やエコー検査等が技術的に安易なものでなく、これらの実施が患児、医師の双方ともに負担の大きい作業であったことである。しかし、それ以上に重大な原因は、研究上の判断のための精査であって必ずしも異常ではないことを十分に説明したとしても被検患児の親の受ける精神的負担の大きいことは明白であり、このため不用意に精査を望むことを控えざるを得なかったためである。このことは今後のスクリーニング実用におけるインフォームドコンセントのあり方として最も配慮しなければならないことであるといえる。

まとめ

1. 新生児における尿中硫酸抱合型胆汁酸（USBA）測定は、新生児の肝胆道系疾患のスクリーニング検査として有用であることを認めた。
2. 新生児におけるUSBA測定においては、検体は随時尿を用い、クレアチニン補正を実施しない実測値で評価するほうがよいと判断した。
3. 先天性胆道閉鎖症の早期発見に適した採尿時期については、これを決定できるような結論は得られなかった。
4. 新生児におけるUSBA測定の基準値は、先天性胆道閉鎖症の早期発見を目的として「 $0.00 \sim 5.00 \mu\text{mol/l}$ 」と設定した。
5. 4において設定した $0.00 \sim 5.00 \mu\text{mol/l}$ の基準値は今後の継続研究のなかでさらに検証、改良を進めるので現時点では参考設定とするが、新生児の肝胆道系疾患の早期発見とその他の肝障害のスクリーニング検査において実用できると考える。
6. USBA測定用試薬キットであるユーバステックを自動分析装置COBAS-MIRAに適用する測定系の精度については、高濃度域の直線性は満足すべき結果を得たが、検出感度

が約 $2.00 \mu\text{mol/l}$ であり、成人に較べて低濃度である新生児についてはさらに高感度の測定法の開発が必要である。

謝 辞

本研究にあたり研究趣旨にご賛同を頂き積極的なご協力を賜りました、林産婦人科、かたしま／きたうら産婦人科、博愛産婦人科、武木田産婦人科、三友会若宮病院、国立神戸病院、薫風会佐野病院、加古川市民病院、兵庫医科大学附属病院、兵庫県立こども病院の関係諸氏、また被験児及びご両親に深謝申し上げます。

参考文献

1. Stiehl A, Earnest DL, Admirand WH.: Sulfation and renal excretion of bile salts in patient with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 68:534, 1975
2. Makino I, Hasimoto H, Shinozaki K, et al.: Sulfated and nonsulfated bile acids in urine, serum, and bile of patients with hepatobiliary diseases. *Gastroenterology* 68:545, 1975
3. Stiel A. Bile sulfates in cholestasis. *Eur J Clin Invest* 4:59, 1974
4. 牧野勲, 中川昌一. 胆汁酸の抱合・排泄, "とくに硫酸抱合型". *代謝* 10:1080, 1973
5. Tazuke Y, Matsuda K, Okada S, et al. A novel sulfatase from *Pseudomonas testosteroni* hydrolyzing lithocholic acid sulfate. *Biosci Biotech Biochem* 56:1584, 1992
6. 田附康彦, 松田久美子, 塚田陽二. *Pseudomonas testosteroni* の胆汁酸硫酸スルファターゼの精製と諸性質. *農化* 65:528, 1991
7. Tazuke Y, Kodama N, Adachi K, et al. A new enzymatic assay method of sulfated bile acids in urine. *Jpn J Clin Chem* 21:249, 1992
8. 馬場茂明, 田附康彦, 上野山林造. Sulfataseを用いた尿中硫酸抱合型胆汁酸測定法の改良法. *MODERN URINALYSIS* 9(3):11, 1994
9. 上野山林造, 馬場茂明, 他. 肝胆道系疾患における新しい Sulfataseを用いた尿中硫酸抱合型胆汁酸測定 of 臨床的意義. *肝胆膵* 31:315, 1995
10. 片山俊郎, 馬場茂明, 亀野靖郎, 他. 多変量解析による尿中硫酸抱合型胆汁酸の病態分類. *神大医保健紀要* 10:113, 1994
11. Meng G, Mashige F, Kitamura K, et al. Measurement of Sulfated Bile Acids in Urine and its Usefulness as a Liver Function Test. *Jpn J Clin Chem* 23:150, 1994
12. 青木哲夫. クレアチニン補正. *検査と技術* 19:817, 1991

Determination of Urinary Sulfated Bile Acid (USBA) in Newborn Baby and Evaluation of its Diagnostic Utility as a Screening Assay for Congenital Atresia of Bile Duct.

Hiroshi Yamane¹, Toshihiro Muraji², Toshiro Katayama³, Hideki Goko⁴,
Souichiro Matsuyama², Seiki Nanbu⁵, Shigeaki Baba⁶, Yasuro Kamen⁴

ABSTRACT : It is well known that urinary sulfated bile acid (USBA) values increase in patients with cholestasis. Thus USBA can serve as an important marker of cholestasis, especially congenital atresia of bile duct which is hard to be diagnosed and has a high mortality rate. We developed a simple enzymatic assay to measure concentrations of USBA with use of bile acid sulfate sulfatase. We also evaluated this method in a screening assay for congenital atresia of bile duct. Concentrations of USBA were measured in samples of urine from 975 newborn babies at the 4th day and one month after birth. The values showed binomial distribution. We established the normal reference interval; the central 95% of results was 0.108 to 5.097 mmol/l at the 4th day and 0.095 to 5.136 mmol/l at one month after birth. The concentrations of USBA in patients with congenital atresia of bile duct were decreased significantly after one month treatment with UV radiation. This shows that urinary SBA can serve as an important diagnostic marker of congenital atresia in new born baby and also seems to be an indicator of cholestatic state in hepato-biliary diseases.

Key words : urinary sulfated bile acid (USBA)
congenital atresia of bile acid
newborn baby

-
1. FALCO biosystems Ltd.
 2. Kobe Children's Hospital
 3. Kobe Co-medical College
 4. Faculty of Health Science, Kobe University, School of Medicine
 5. Hyogo Institute of Clinical Research
 6. International Institute for Diabetes Education and Study