

Wilson病のマススクリーニング  
病的新生児も含めて  
(分担研究：マススクリーニング対象疾患に関する研究)  
佐野洋史、小林正紀

<要約>

我々は、病的新生児を含めて濾紙血で新生児の活性セルロプラスミン(Cp)値を検討した。検査は同意を得て行った。市中産婦人科病院新生児室の成熟児のCp値に比してWilson病患者のCp値は明らかに低値であった。cut-off 値を10.0mg/dlとしたところ6例が該当し5例は2～6カ月後に再検できたがいずれも成人正常範囲に入っていた。生後48時間以内の関連施設NICU入院患者では在胎週数とCp値は $p=0.05$ で正の相関を認めたが、出生体重との相関はみられなかった。これらのうち明らかな感染や頭蓋内出血をおこしたものでは濾紙血Cp値は上昇していた。また、acute phase reactantのうちCRP、 $\alpha_1$ -acid glycoprotein、HaptoglobinとCpとは正の相関を認めた。

見出し語：マススクリーニング、Wilson病、活性セルロプラスミン、新生児

<目的>

Wilson病は早期発見、早期治療ができれば、肝不全、神経障害などの重篤な合併症を来すことなく天寿を全うすることが可能であると考えられ、かねてからマススクリーニングの新しい対象疾患として期待されてきた。平成4年度の本分担研究で報告したように、ELISA法による活性セルロプラスミン測定でWilson病患者の活性セルロプラスミン値は非常に低値であったことから、今回は従来から低値であるとされてきた正常新生児と未熟児を含めた病的新生児の濾紙血活性セルロプラスミンを測定し新生児マススクリーニングへの応用につき検討した。

<研究方法>

対象は、市中産婦人科病院新生児室の成熟児(正常児群)403例(在胎週数 $39.4 \pm 1.1$ 週(34~42)、出生体重 $3184.7 \pm 338.6$ g(2500~4245))と低出生体重児(LBWI群)13例(在胎週数 $36.8 \pm 1.6$ 週(34~39)、出生体重 $2300.1 \pm 150.8$ g(2015~2496))、関連施設NICU入院患者(NICU群)84例(在胎週数 $36.3 \pm 3.5$ 週(24~41)、出生体重 $2444.8 \pm 766.4$ g(670~4140))である。採血は正常児群、LBWI群では通常の先天代謝異常症マススクリーニングのときに、NICU群は生後48時間以内に行い、一部は経過を追うことができた。いずれも同意の下に行った。

測定法は、1次抗体にセルロプラスミン蛋白部位を認識するモノクローナル抗体、2次抗体にセルロプラスミン活性部位を認識するモノクローナル抗体を用いたELISA法（サンドイッチ法）である。

#### <結果>

正常児群のCp値は $19.3 \pm 4.8 \text{mg/dl}$ (2.4~37.1)で、LBWI群のCp値は $18.7 \pm 6.3 \text{mg/dl}$ (7.7~25.8)であった(図1)。cut-off値を $10.0 \text{mg/dl}$ としたところ6例が該当し5例は2~6カ月後に再検できたがいずれも成人正常範囲に入っていた(図2)。

NICU群のCp値は $14.9 \pm 7.0 \text{mg/dl}$ (2.4~38.2)であった。在胎週数とCp値は $p=0.05$ で正の相関を認めしたが、出生体重との相関はみられなかった(図3、図4)。関連施設NICU入院患者のうちセルロプラスミン採血の2~3日前に、acute phase reactantとしてCRP・ $\alpha_1$ -acid glycoprotein ( $\alpha_1$ -AG)・haptoglobin (Hp)を測定していた59例でCp値との相関を検討したところ、それぞれ $p=0.05$ 、 $0.001$ 、 $0.01$ で正の相関を認めた(図5)。明らかな感染や頭蓋内出血をおこしたものではCp値は上昇していた。

#### <考察>

昨年度の本学会議で、我々が使用している測定系と同じもので測られたWilson病患者のCp値は1例のみ $9 \text{mg/dl}$ であったが他は $1.0 \text{mg/dl}$ 以下であったことが報告されている。今回の我々の検討結果では、正常と思われる市中産婦人科病院新生児室の成熟児での濾紙血Cp値は $19.3 \pm 4.8 \text{mg/dl}$ (2.4~37.1)とWilson病患者のCp値に比して明らかに高値であった。現在のところ、新生児のWilson病患者は発見されておらず、新生児Wilson病患者のCp値は不明であるが、新生児期にも報告にあるような低値を示すのであれば新生児期のマススクリーニングが可能であると思わ

れた。また、市中産婦人科病院新生児室の低出生体重児では成熟児とほぼ同様な結果を得たが在胎週数、出生体重とも成熟児に比較的近く、合併症を持つ児がないためと思われた。

一方、在胎週数、出生体重とも様々な病的新生児(未熟児を含む)では、1例を除き37週以上であればCp値 $8.1 \text{mg/dl}$ 以上、また別の1例を除き $2500 \text{g}$ 以上であればCp値 $7.9 \text{mg/dl}$ 以上に入っていた。NICU群の在胎週数とCp値は $p=0.05$ で正の相関を認めたが、出生体重との相関はみられなかった。今後、マススクリーニング実施になったとき、病的新生児の採血時期を考える上で症例数の増加と個々の症例のフォローが必要であると思われた。

Cp値は感染などのストレスが加わった状態では上昇することが知られているためその点についても検討した。我々の関連施設では新生児急性感染症の指標としてacute phase reactantのCRP、 $\alpha_1$ -AG、Hpが検討されている。CRPは感染後6~10hrで上昇が始まり、24~48hrでピークとなる。また、 $\alpha_1$ -AG、Hpは感染後24hrで上昇が始まり、4~7日でピーク(正常時に比して約4~5倍に上昇)となる。一方、Cpは感染後48~72hrで上昇が始まり、4~7日でピークに達するといわれている。これらの点を考慮して、Cp測定の2日前にCRP、 $\alpha_1$ -AG、Hpを検査していた症例について相関を検討した。いずれも正の相関がみられ、 $\alpha_1$ -AG、Hp、CRPの順に相関が強かった。CRPと $\alpha_1$ -AG、Hpで相関に差が生じたのは、感染などのストレスによるCRPの産生反応は急峻であるため1ポイントの採血では正確に状態を反映せず、 $\alpha_1$ -AGとHpは産生反応の開始時期とピークを迎える時期がCpと類似しているためと思われた。

以上からWilson病の新生児期マススクリーニングの可能性が示唆された。感染症などのストレスがあるときは回復後に再検査が必要であるかもしれない。今後は病的新生児を中心に更なる検討を加えていきたい。

<文献>

青木継稔ら：マススクリーニングの対象疾患検討に関する研究，厚生省心身障害研究，「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」

平成4年度研究報告書p137-142

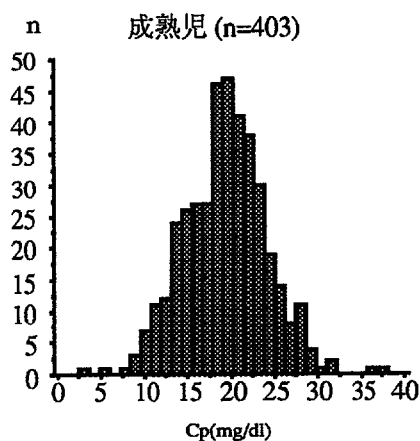


図1

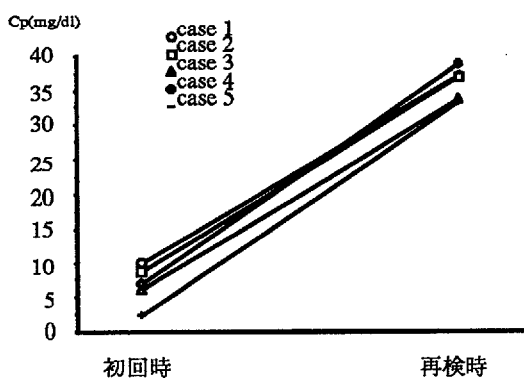


図2

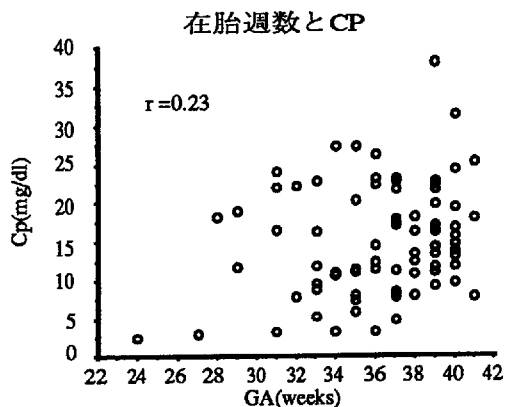


図3

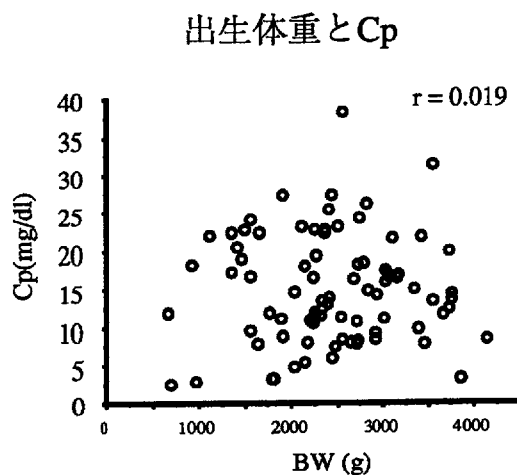


図4

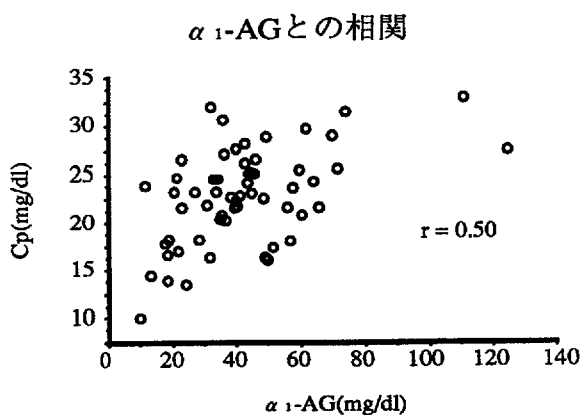
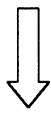


図5



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



<要約

我々は、病的新生児を含めて濾紙血で新生児の活性セルロプラスミン(Cp)値を検討した。検査は同意を得て行った。市中産婦人科病院新生児室の成熟児のCp値に比してWilson病患者のCp値は明らかに低値であった。cut-off値を10.0mg/dlとしたところ6例が該当し5例は2~6ヵ月後に再検できたがいずれも成人正常範囲に入っていた。生後48時間以内の関連施設NICU入院患者では在胎週数とCp値は $p=0.05$ で正の相関を認めたと、出生体重との相関はみられなかった。これらのうち明らかな感染や頭蓋内出血をおこしたものでは濾紙血Cp値は上昇していた。また、acute phase reactantのうちCRP、1-acid glycoprotein、HaptoglobinとCpとは正の相関を認めた。