

ウィルソン病の新生児マス・スクリーニング；
徳島県および香川県におけるパイロット・スタディー成績
(分担研究班：マス・スクリーニング対象疾患に関する研究)

伊藤道徳¹⁾，山本千鶴子¹⁾，松田純子¹⁾，横田一郎¹⁾，内藤悦雄¹⁾，
松原育美²⁾，北村壽朗²⁾，好井信子³⁾，藤田甫³⁾，黒田泰弘¹⁾

要約：マス・スクリーニング関係機関の協力のもとに保護者の同意が得られた新生児を対象として、徳島県および香川県においてウィルソン病の新生児マス・スクリーニングを行った。現行新生児マス・スクリーニング用乾燥血液濾紙を用いてELISA法により血中ホロセルロプラスミン濃度を測定したところ、ホロセルロプラスミン濃度は採血後7日までに血液濾紙が到着した場合には有意の差を認めなかった。徳島県において2,509名、香川県において4,103名を対象としてスクリーニングを行い、Cut off値以下であった21名に再検査を依頼した。このうち現在までに再検査を受けた6名中2名がCut off値以下であった。この2名に関しては、今後経過観察を行ない、ウィルソン病であるかを検討していくことが必要である。今回のパイロット・スタディーの結果からウィルソン病患者において新生児期からホロセルロプラスミン値が低値であるならば、現行マス・スクリーニング用乾燥血液濾紙を用いたウィルソン病マス・スクリーニングは可能であると考えられた。

見出し語：ウィルソン病，マス・スクリーニング，ホロセルロプラスミン，血液濾紙

研究目的：ウィルソン病は放置されれば肝硬変や錐体外路症状などを呈する予後不良な疾患であるが、早期発見、早期治療により発症を予防することが可能である。最近、血液中のホロセルロプラスミン値を測定するスクリーニング法が開発され、本症の新生児期マス・スクリーニングの実施が期待されている。そこで、本年度は現行新生児マス・スクリーニング用乾燥血液濾

紙を用いた新生児ウィルソン病マス・スクリーニングの可能性について検討した。

研究対象：徳島県および香川県で出生した新生児のうち図1に示す説明文により保護者からウィルソン病のスクリーニングの同意が得られた新生児6,612名を対象とした。

研究方法：現行新生児マス・スクリーニングで採血した乾燥血液濾紙を用いて出

1)徳島大学医学部小児科， 2) 徳島県保健環境センター， 3) 香川県衛生研究所

光興産が開発したホロセルロプラスミン測定用ELISAキットで血中ホロセルロプラスミン濃度を測定した。また、128名では乾燥濾紙血採血と同時に毛細管血を採取して希釈後、4℃で保存し血中ホロセルロプラスミン濃度を測定した。

研究結果：毛細管血と濾紙血を採取した128名において両者のホロセルロプラスミン濃度の相関を検討したところ、両者は正の相関を示した(図2)。しかし、毛細管血のホロセルロプラスミン濃度が低値を示す例が多かった。

次に、採血から検査機関に血液濾紙が到着するまでの日数と濾紙血ホロセルロプラスミン濃度との関係を検討した(図3,4)。徳島県においては採血当日到着した検体においてホロセルロプラスミン濃度が高値を示す傾向に、香川県では低値を示す傾向にあったが、当日到着した検体数が少ないためと考えられる。採血後7日までに到着した検体ではホロセルロプラスミン濃度に有意の差は認められなかった。

濾紙血ホロセルロプラスミン濃度は徳島県および香川県においてほぼ正規分布を示しており、その平均値±標準偏差はそれぞれ $15.3 \pm 3.8 \text{mg/dl}$ ($n=2,509$)、 $12.2 \pm 4.2 \text{mg/dl}$ ($n=4,103$)で、徳島県での測定値が高値を示していた(図5,6)。

次に、今回行ったウィルソン病スクリーニングの結果を表1に示す。はじめCut off値を徳島県、香川県ともに 4mg/dl に設定していたが、徳島県での測定値が高値であったため、徳島県でのCut off値を12月から 8mg/dl (平均値-2SD)に変更した。徳島、香川両県で濾紙血ホロセルロプラスミン濃度がCut off値以下であった21名に再検査を依頼し、現在までに6名について再検査

を行った。再検査において2名の濾紙血ホロセルロプラスミン濃度が 2.2mg/dl 、 2.8mg/dl とCut off値以下であった。

考案：今回我々は、ウィルソン病の新生児マス・スクリーニングのパイロット・スタディーを実施するために、まず関係機関の協力を得て保護者への説明文、同意書を作成した。これにより徳島県、香川県で出生し、現行マス・スクリーニングを受検する新生児のほぼ全例においてウィルソン病マス・スクリーニングを実施することができた。

これまで乾燥血液濾紙セルロプラスミンの不安定性が指摘されているが、今回の検討で濾紙血セルロプラスミンが毛細管血とよい相関を示していたこと、採血後7日以内に到着した血液濾紙ではホロセルロプラスミン値に有意の差を認めなかったことから現行マス・スクリーニングで使用されている乾燥血液濾紙を用いたウィルソン病スクリーニングは十分可能と考えられた。また、毛細管血セルロプラスミン濃度が濾紙血より低値である例が多かったが、これは、毛細管血採血時の空気の混入等により採血量が規定より少なくなっているためと考えられた。また、協力を得た2県でのホロセルロプラスミン測定値を比較すると、徳島県で高値を示していたが、これは血液濾紙からのホロセルロプラスミンの抽出方法が徳島県ではソニケーション法であるのに対して香川県では一夜4℃での放置による抽出法であることによるものと考えられた。

今回の徳島、香川県における新生児6,612名を対象としたウィルソン病マス・スクリーニングのパイロット・スタディーにおいて現在まで再検査で2名のホロセルロプラスミン値が低値であった。現時点で

はウィルソン病の確定診断を行うことができないため、この2例に関しては十分な経過観察を今後も続けていくことが必要である。

今回のパイロット・スタディーの結果から、ウィルソン病患者において新生児期からホロセルロプラスミン値が低値であるならば、現行新生児マス・スクリーニングに

においてウィルソン病マス・スクリーニングを実施することは可能であると考えられる。しかしながら、現在、ウィルソン病患者が新生児期に低セルロプラスミン血症を示すかは不明であり、今後もパイロット・スタディーを継続し、ウィルソン病患者が発見できるかどうかを検討していくことが必要である。

保護者の皆様へ・・・

ウィルソン病は先天性代謝異常の一つで、これを早期に発見し治療すれば、心身障害等の発生を予防することができます。

徳島県においては、新生児の血液濾紙を使って先天性代謝異常症等の検査を実施していますが、徳島大学をはじめ全国的にウィルソン病の検査についての検討が進められ、赤ちゃんの時に発見できる可能性が出てきました。

そこで、申し込まれた先天性代謝異常症等検査に加え、ウィルソン病の検査のためにも血液濾紙を使用させていただきたく思います。また、この検査のために別に採血する必要はありませんし、余分な費用も必要ではありません。

つきましては、検査の実施についてご承諾いただける場合は、右の同意書に記入押印の上、先天性代謝異常検査等依頼書とともに医療機関にご提出ください。

なお、検査の結果必要がある場合は、病院を通じてご連絡させていただきます場合がありますので、あらかじめご了承ください。

徳島県保健環境部保健予防課

ウィルソン病検査を実施することについて、同意いたします。

平成 年 月 日

保護者
 現住所 _____
 _____ TEL _____
 氏名 _____ ㊞

(切り取り線)

(保護者にお渡しください。)

(保健環境センターにお送りください。)

図1: 徳島県で使用した説明文および同意書

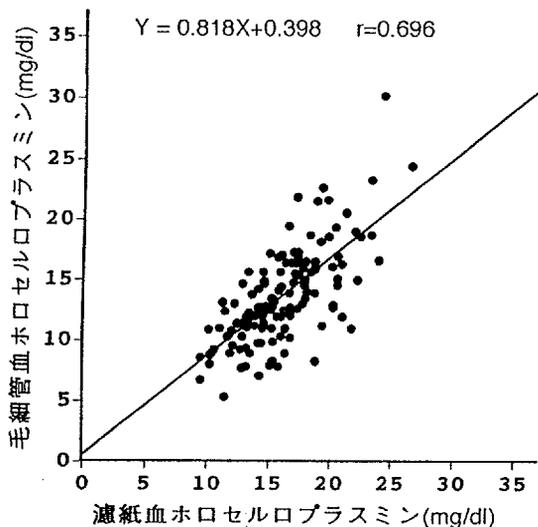


図2: 毛細管血と濾紙血ホロセルロプラスミン濃度の相関

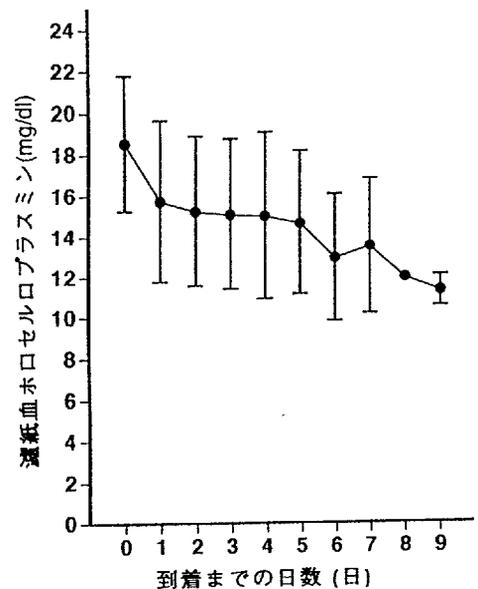


図3: 徳島県での検体到着日数と濾紙血ホロセルロプラスミン濃度との関係

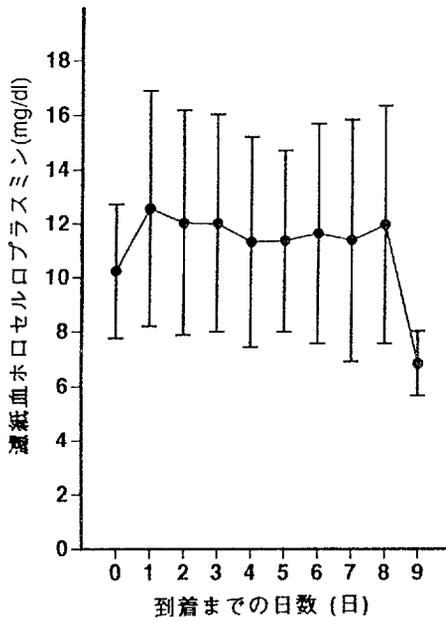
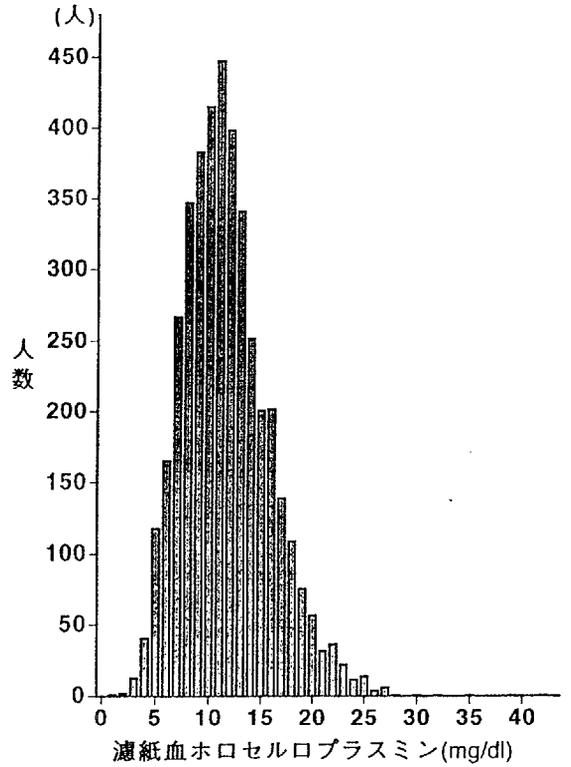
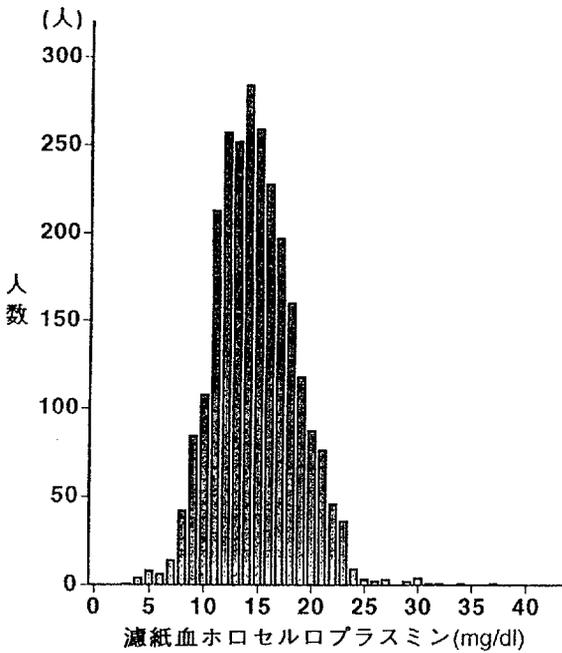


図4:香川県での検体到着日数と濾紙血ホロセルロプラスミン濃度との関係



n=4,103 12.2±4.2 (2.0~41.7)

図6:香川県での濾紙血ホロセルロプラスミン測定値の分布



n=2,509 15.3±3.8 (3.9~37.2)

図5:徳島県での濾紙血ホロセルロプラスミン測定値の分布

表1:ウィルソン病新生児スクリーニングのパイロット・スタディーの結果

	徳島県	香川県
検体数	2,509	4,103
Cut off 値	4mg/dl	4mg/dl
	(8mg/dl)*	
再検査依頼数	1	16
	(4)*	
再検査数	0	6
陽性者数	0	2

*12月から変更後



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:マス・スクリーニング関係機関の協力のもとに保護者の同意が得られた新生児を対象として、徳島県および香川県においてウィルソン病の新生児マス・スクリーニングを行った。現行新生児マス・スクリーニング用乾燥血液濾紙を用いてELISA法により血中ホロセルロプラスミン濃度を測定したところ、ホロセルロプラスミン濃度は採血後7日までに血液濾紙が到着した場合には有意の差を認めなかった。徳島県において2,509名、香川県において4,103名を対象としてスクリーニングを行い、Cut off値以下であった21名に再検査を依頼した。このうち現在までに再検査を受けた6名中2名がCut off値以下であった。この2名に関しては、今後経過観察を行ない、ウィルソン病であるかを検討していくことが必要である。今回のパイロット・スタディーの結果からウィルソン病患者において新生児期からホロセルロプラスミン値が低値であるならば、現行マス・スクリーニング用乾燥血液濾紙を用いたウィルソン病マス・スクリーニングは可能であると考えられた。