

幼児濾紙血および毛細管血を用いたWilson病マス・スクリーニング
のパイロット・スタディ
(分担研究：マス・スクリーニング対象疾患検討に関する研究)

四宮雅子¹⁾、藤岡芳実¹⁾、久保田純子¹⁾、清水教一¹⁾、青木継稔^{1) 2)}、森田嘉一²⁾、大塚昌信²⁾、
癸生川貴子²⁾、滑原 博²⁾、青木 豊²⁾、清水敬子³⁾、冷牟田修一³⁾

要約：Wilson病のマス・スクリーニングは、幼児期に実施することが現在の医学的見地から見て理想的である。その理由は、スクリーニング陽性例について、確定診断・早期治療を比較的早期にできることにある。しかし、昨年度の本研究班において、幼児期における採血の問題が提起されたこと、さらに、幼児の受診率の低下などが懸念された。したがって、本年度は現行の新生児マス・スクリーニング用濾紙血を用いる検討が進められた。筆者らは、今年度においても引き続き幼児期の本症スクリーニングのパイロット・スタディを実施し、例数の増加および抗ヒト活性型セルロプラスミンモノクローナル抗体(ID-Ⅱ)を用いるELISA法を幼児濾紙血にても実施し、有用である結果を得た。

見出し語：Wilson病マス・スクリーニング、幼児期、PCFIA法、ELISA法、抗ヒト活性型セルロプラスミンモノクローナル抗体(ID-Ⅱ)

目的：Wilson病の発見・発症年齢は、3～50歳台と幅広く分布するが、患者の約80%以上は15歳以下の小児期に発症し、わが国の診断時年齢のピークは10～12歳にある¹⁾。また、発症時の症状発現の多様性があり、とくに小児期においては、急激に発症し肝不全に陥ったり、溶血発作を伴ったり血尿などの腎障害にて発見されたりするが¹⁾、10歳すぎの症例は重症な肝硬変になっている症例が多い。肝不全を呈する肝型Wilson病(腹部型)の最年少報告例は、5歳10カ月例である²⁾。したがって、本症の早期発見・早期治療あるいは発症前予防治療を目的としたマス・スクリーニングは、

1)東邦大学医学部第2小児科学教室、2)同付属大橋病院臨床検査部、3)出光興産中央研究所

3歳頃が理想的であると考えられ、筆者らは PCFIA 法を開発し、同胞2例をパイロット・スタディ中に発見しており、すでに報告した³⁾⁴⁾。今年度は、昨年に引き続きPCFIA 法を用いて、パイロット・スタディを幼児期に実施し例数を蓄積することと、幼児濾紙血にHiyamutaら⁵⁾の開発したELISA 法を用いてパイロット・スタディを実施したので報告する。

対象および方法：1歳6カ月児および3歳児健診にて同意の得られた幼児、外来および入院し保護者の同意の得られた幼児を対象とした。年齢構成は、表1に示すごとくである。採血した血液（抗凝固剤入り）は、一部は、新生児マス・スクリーニング用濾紙を用いて血斑を作成した。室温乾燥後は、-20℃に冷凍保存し、PCFIA 法³⁾によるセルロプラスミン値測定は1週間以内に実施した。一部は、ELISA 法⁵⁾により、活性型セルロプラスミン（ID-II）値を測定した。

結果および考察：幼児血液濾紙抽出液を用いた

PCFIA 法の成績は、表1に示すごとくであった。表中の3歳児1名、5歳児1名の0-4.9mg/dlを示したものはWilson病の同胞例であり、すでに報告したものである³⁾⁴⁾。濾紙血中セルロプラスミン値5-9.9mg/dlを示した3歳児1名および5歳児1名は再検の結果、15mg/dl以上となった。10-14.9 mg/dlの範囲にあった8名中5例は再検により20mg/dlとなったが、2名は依然10-14.9 mg/dlの範囲であり、追跡観察中である。1名は、再検できなかった。約5年間の幼児濾紙血による本症のパイロット・スタディは10,000名を越え、15mg/dl以下をcut off 値とした場合の再検率は0.12%であった。

今年度実施を開始したELISA 法は、503名に実施し、10-14.9 mg/dlのものが3名存在した。3名中3歳児の1名は再検により20mg/dlを越え、5歳児と6歳児は再検後も10-14.9 mg/dlの範囲内であったため、精密検査を行ったが、尿中銅排泄量は正常範囲内にあり、Wilson病は否定されたが数年間follow upする予定である。

表1

血液濾紙抽出液によるPCFIA法を用いた幼児のWilson病マス・スクリーニング実施成績

年齢区分	検査対象数	濾紙血中セルロプラスミン値 mg/dl				
		0-4.9	5-9.9	10-14.9	15-19.9	20<
1歳	2,963	0	0	3	55	2,905
2歳	430	0	0	2	9	419
3歳	4,861	1	1	1	38	4,840
4歳	320	0	0	0	24	296
5歳	1,956	1	1	2	25	1,927
6歳	147	0	0	0	3	144
合計 ()%	10,357 (100)	2 (0.02)	2 (0.02)	8 (0.08)	154 (1.5)	10,191 (98.4)

(1989~1993)

表 2

血液濾紙抽出液によるELISA法（モノクローナル抗体）を用いた幼児のWilson病マス・スクリーニング成績

年齢区分	検査対象数	濾紙血中セルロプラスミン値 mg/dl				
		0-4.9	5-9.9	10-14.9	15-19.9	20<
1歳	137	0	0	0	1	136
2歳	19	0	0	0	0	19
3歳	243	0	0	1	2	240
4歳	36	0	0	0	0	36
5歳	23	0	0	1	0	22
6歳	45	0	0	1	1	43
合計 ()%	503 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (0.6)	4 (0.8)	496 (98.6)

(1992~1993)

※15mg/dl以下の3例・再検し、いずれも15mg/dl以上となった。

PCFIA法は、セルロプラスミンポリクローナル抗体を用いてセルロプラスミン総蛋白量を測定するものであるが、ID-II抗体を用いることも可能であると考えられる。ELISA法に比較して操作の複雑さは同程度であるが、蛍光強度を自動測定する装置が必要である。ELISA測定機器は、どの検査機関でも使用されているために新しく機器を購入する必要はないであろう。

本研究結果は、Wilson病マス・スクリーニング実施時期の最適年齢は、3~4歳と考える。集団健康診査の場において、採血者が得られないことや採血者に対する予算的措置が必要であること、家族に対する説明と同意に時間を要すること、幼児健診の受診率が80-90%であり、さらに採血に同意するかどうかという問題もあり受診率は60%台になると推定される。母子保健サービスの一環として、希望者に対し個別医療機関受診による本症のスクリーニングを実施する方向になるかもしれない。新生児期に本症のマス・スクリーニングが実施できるかどうかの結論によって、幼児の本症

マス・スクリーニングが再浮上すると推定される。

参考文献：

1. 青木継稔、荒島真一郎、松田一郎他：Wilson病の全国追跡調査成績。小児内科、1991, 23:1893-1898.
2. 青木継稔、水谷正興、沢 文博他：Abdominal Wilson病。小児科臨床、1979, 32:588-598.
3. 四宮雅子：PCFIA法を用いた血中セルロプラスミン測定によるWilson病のマス・スクリーニングに関する研究。日児誌、1993, 97:1883-1889.
4. 青木継稔、四宮雅子、原まどか他：Wilson病マス・スクリーニングに関する研究-パイロット・スタディと同胞例の発見-。平成3年度厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究」報告書。1992, p218-220.
5. Hiyamuta S., Shimizu K. and Aoki T.: Early diagnosis for Wilson's disease. Lancet, 342: 56-57, 1993.



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:Wilson 病のマス・スクリーニングは、幼児期に実施することが現在の医学的見地から見て理想的である。その理由は、スクリーニング陽性例について、確定診断・早期治療を比較的早期にできることにある。しかし、昨年度の本研究班において、幼児期における採血の問題が提起されたこと、さらに、幼児の受診率の低下などが懸念された。したがって、本年度は現行の新生児マス・スクリーニング用濾紙血を用いる検討が進められた。筆者らは、今年度においても引き続き幼児期の本症スクリーニングのパイロット・スタディを実施し、例数の増加および抗ヒト活性型セルロプラスミンモノクローナル抗体(ID-)を用いる ELISA 法を幼児濾紙血にても実施し、有用である結果を得た。