

1～6才児を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討
(分担研究：ウイルソン病マススクリーニング)

大浦敏博¹⁾、虻川大樹¹⁾、白石広行²⁾、多田啓也³⁾

要約：本年度も宮城県小児科医会の協力を得て、2474名の乳幼児濾紙血中のセルロプラスミン(CP)値を測定した。その平均値は12.33mg/dl、標準偏差は5.26であった。低値を示した3名について再採血を行なったが、再検では正常であり患者は発見出来なかった。

昨年度のパイロットスクリーニングで発見された2名の発症前患者の経過：2才の男児は臨床症状を認めず、肝機能も正常であったが肝銅含量は162μg/g湿重量と軽度増加していた。ペニシラミンを維持量で開始したところ、投与開始後2ヵ月で血中銅は前値8から5μg/dl以下に低下した為ペニシラミンを中止、亜鉛5mg/kg投与に変更した。3才の女児は発熱時GPT200台まで上昇し、肝銅含量も1170μg/g湿重量と著増していた為ペニシラミンを20mg/kgで開始した。肝機能は正常化し経過良好である。発症前ウイルソン病に対するペニシラミン至適量は症例ごとに慎重に決定する必要がある。また、亜鉛による治療も試みる価値があると考えられた。

見出し語：ウイルソン病、セルロプラスミン、乳幼児スクリーニング、遺伝子診断

(1)平成9年度ウイルソン病パイロットスクリーニングの結果

対象：宮城県小児科医会（会員180名）の会員にウイルソン病マススクリーニング実施にあたり協力依頼を行ない、82名（46%）より回答を得た。そのうち、賛同を得られた

69名の会員に、検査にあたっての説明書、同意書、濾紙、返信用封筒、切手、ポスターを発送した。対象は何らかの理由で上記医療機関を受診し採血の機会があった乳幼児とし、採血の際に余った血液を1滴濾紙に滴下して採取した。検査を行なうにあ

1)東北大学医学部小児科、2)宮城県保健環境センター、3)NTT東北病院

たっては保護者に説明を行ない、同意書に署名をお願いし、承諾が得られた者のみについてセルロプラスミン (CP)測定を行なった。

方法：CP測定はニッショー (株) の作成したCP測定キットを用い、濃度は全血表示で表わした。下位3パーセント以下 of 検体については同じ濾紙血を用いて再測定を行ない、再検でも低値であった検体について再採血を依頼した。濾紙血中の総CP活性、ホロCP活性の測定は冷牟田らの方法で行なった。

結果：約5ヶ月間スクリーニングを実施し、2474名のろ紙血中のCPを測定した。その平均値は12.33mg/dlで、標準偏差は5.26であった。平均値は昨年度と同様であったが標準偏差はやや増大した。再採血は3名に依頼したが、陽性者は発見されなかった。

(2) 昨年度発見された発症前ウイルソン病患者の経過。

症例598 (男児)：平成7年1月2日、2620gで出生。第1子。家族歴に特記すべきことなし。10ヵ月時に近医にてアトピー性皮膚炎と診断された。1才1ヵ月時には貧血 (Hb 8.9g/dl)を指摘され鉄剤投与されていた。来院時 (1才11ヵ月)は身長79.8cm、体重10.7kgで発達発育は正常である。血中CP、銅の低値以外は検査上異常なく、臨床的にも特記すべきことはなかった。肝銅含量の測定では162 μ g/g wet tissueと軽度の増加にとどまっていた。診断確定の為ウイルソン病遺伝子の解析を行なったところ

A803T変異と2871C欠失を持つ複合ヘテロ接合体であった。ペニシラミンを維持量で開始したところ2ヵ月後には血中銅は前値8から測定感度以下 (5 μ g/dl以下)に低下した為、4ヵ月で中止、亜鉛の投与に変更した (図1)。現在まで肝機能等に悪化は見られず経過は順調である。

症例1882 (女児)：平成5年10月27日、2790gで出生。7ヵ月の弟は健康。その他家族歴に特記すべきことなし。3才時に気管支喘息と診断され治療中である。来院時 (3才1ヵ月)、身長91.0cm、体重12.7kgで発達発育は正常であるが、血中CP、銅の低値とGOT、GPTの軽度上昇が見られた。肝銅含量は1170 μ g/g wet tissueと著増していた。遺伝子解析ではR778LとG1035V変異の複合ヘテロ接合体でありウイルソン病と診断された。患児は発熱時にGPTが200台に上昇するなど既に肝障害を認めていたためペニシラミン20mg/kg投与を開始した (図2)。現在は肝機能も正常化し臨床的にも異常は認められない。

考察

昨年同様宮城県下で1～6才児を対象にウイルソン病のマススクリーニングを行ない、2473名のCPを測定した。平均値は12.33mg/dl、SDは5.26であった。今年度は患者は発見出来なかったが昨年の2789名と併せて5262名のスクリーニングを実施したことになる。このうち2名の患者が発見されており乳幼児を対象としたスクリーニングは有効であると考えられる。

2名のうち症例598は肝銅含量も少なく、新生児期に採取した濾紙血中のCP値も対照

と差がなかったことより軽症型に属するのではないかと考えられる²⁾。本症例の場合血中銅とCP低値以外にはウイルソン病を示唆するものではなく確定診断に苦慮したが、遺伝子解析の結果A803T変異と2871C欠失を持つ複合ヘテロ接合体であることが確認され確定診断となった。発症前ウイルソン病の診断には遺伝子診断が有用であると考えられる³⁾。症例1882ではR778LとG1035V変異が検出されたが、これらの変異のうちA803T変異は報告がなく新しい変異である。

治療はいずれもペニシラミンを用いたが症例598では銅出納が負のバランスになる可能性があり亜鉛投与に変更した。亜鉛は腸管のメタロチオネインを誘導することにより銅の吸収をブロックし、銅の過剰蓄積を予防する⁴⁾。肝銅含量の少ない発症前ウイルソン病患者に対しては亜鉛投与も一つの選択であると考えられる。今後この症例の治療経過を注意深く観察して行く予定である。

文献

- 1) 冷牟田修一他：厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書 p13-15。
- 2) 大浦敏博他：厚生省心身障害研究「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」平成8年度研究報告書 p155-157。
- 3) Yamaguchi A et al: Human Mutation Online #116.
- 4) Brewer GJ et al: J Lab Clin Med 1989; 114: 633-8.

図1：症例598の経過

	2Y	2Y6M	7M	8M	9M	10M	11M	3Y
T.Bil	0.4	0.4	0.5	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4
γGTP	14	10	11	9	9	8	8	9
GOT	29	27	41	34	28	33	29	29
GPT	15	18	18	14	14	15	16	13
LDH	598	601	789	597	578	549	542	560
Cu	8	8	7	-	<5	<5	6	6

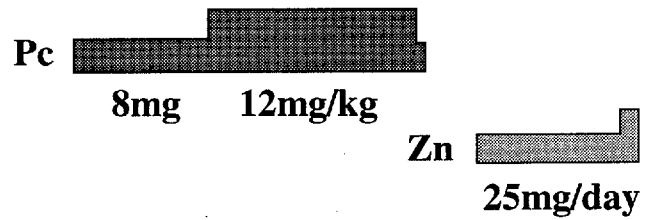
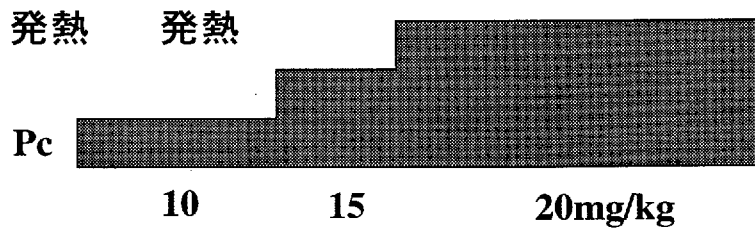


図2：症例1882の経過

	3Y1M	4M	5M	7M	9M	11M	4Y1M
T.Bil	0.3	0.4	0.2	0.4	0.4	0.5	0.4
γGTP	19	25	35	25	24	23	19
GOT	49	304	186	41	55	45	39
GPT	38	203	149	38	56	81	24
LDH	619	1032	930	608	605	698	610
Cu	13	-	20	9	13	10	13





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:本年度も宮城県小児科医会の協力を得て、2474名の乳幼児濾紙血中のセルロプラスミン(CP)値を測定した。その平均値は12.33mg/dl、標準偏差は5.26であった。低値を示した3名について再採血を行なったが、再検では正常であり患者は発見出来なかった。

昨年度のパイロットスクリーニングで発見された2名の発症前患者の経過:2才の男児は臨床症状を認めず、肝機能も正常であったが肝銅含量は162 μ g/g 湿重量と軽度増加していた。ペニシラミンを維持量で開始したところ、投与開始後2ヵ月で血中銅は前値8から5 μ g/dl以下に低下した為ペニシラミンを中止、亜鉛5mg/kg投与に変更した。3才の女児は発熱時GPT200台まで上昇し、肝銅含量も1170 μ g/g 湿重量と著増していた為ペニシラミンを20mg/kgで開始した。肝機能は正常化し経過良好である。発症前ウイルソン病に対するペニシラミン至適量は症例ごとに慎重に決定する必要がある。また、亜鉛による治療も試みる価値があると考えられた。