

## 幼児期を中心としたウイルソン病マスキリーニングのパイロット・スタディ成績

—約21年間の検討—

(分担研究：新しい対象疾患に関する研究)

青木 継稔<sup>1)</sup>、山口 之利<sup>1)</sup>、清水 教一<sup>1)</sup>、  
中園 宏紀<sup>1)</sup>、鈴木真理子<sup>1)</sup>、四宮 雅子<sup>1)</sup>、  
森田 嘉一<sup>2)</sup>、渭 原 博<sup>2)</sup>、青 木 豊<sup>2)</sup>、  
橋詰 直孝<sup>2)</sup>

**要約：**生後6ヵ月児以降から幼児を中心としたウイルソン病スクリーニング約21年間のパイロット・スタディ成績について報告した。27,512名の血液検体について、血中セルロプラスミンのカット・オフ値15.0mg/dl に設定し、主としてPCFIA 法およびELISA 法により実施した。カット・オフ値15mg/dl を以下は、110名(0.39%)であった。再検者52名(再採血者)であり、現在までに同胞例を含む3例のウイルソン病患者児が発見されたが平成9年度は、新しい患児の発現に至らなかった。今年度は、乳幼児期の血中セルロプラスミン値の年月齢別基準値をELISA 法により測定し、幼児期のカット・オフ値について検討した。

**見出し語：**ウイルソン病マスキリーニング、幼児期セルロプラスミン基準値、カット・オフ値、低セルロプラスミン血

**研究目的：**ウイルソン病は、進行性中枢神経障害・肝硬変・Kayser-Fleischer角膜輪・腎障害などを主症状とし、治療開始が遅れると、死の転帰をとったり、荒廃して社会復帰が不可能となる重篤な遺伝性銅代謝異常症である。

本症は、治療可能であり、早期発見・早期治療による発症予防も可能であるが、症状発現してからの診断・治療開始では、すでに非

可逆性臓器障害を有し、軽症例であっても日常生活や社会生活を制限される率が高い。したがって、本症を発症前にスクリーニングする意義は極めて高い<sup>1)</sup>。

厚生省心身障害研究班において、平成5～7年度の3年間は、先天代謝異常・内分泌疾患マスキリーニング用濾紙血を中心に、約12万名の検査が全国10施設にて実施されてきたが、本症患者の発現に至っていなかった。

平成8年度からは、6ヵ月児～学童前半期、主に幼児期を中心にウイルソン病スクリーニ

1)東邦大学医学部第2小児科学教室

2)東邦大学医学部大橋病院臨床検査部

ングのパイロット・スタディに切り替えた。また、私どもは、1977年以来約21年間にわたって、本症のスクリーニングを実施してきたので累積した検査成績を報告する。私どもは、昨年までに、同胞例を含めて3例を発見したことを既に報告したが、今年度は新たな症例の発見はなかった。

さらに、対照コントロール群の乳幼児の年月齢別血中セルロプラスミン(Cp)値の基準値を検討したので併せて報告する。

対象および方法：対象は、①東京都区内にて協力の得られた6保健所にて家族の同意の得られた乳幼児、②東京都内私立幼稚園にて、家族の同意の得られた幼児、③東京都O区内の協力の得られた小学校にて家族の同意の得られた学童、④東邦大学医学部付属大橋病院に入院中あるいは外来通院中にて家族の同意

の得られた乳幼児・学童、⑤地域の小児科医会所属の家地医家で協力が得られ、家族の同意の得られた乳幼児、学童などである。21年間累積人数は、27,965名である。

採血方法は、①耳朶採血および②他の検査の必要性のため静脈採血されることによる。毛細血管、静脈血は、血清分離と濾紙血作製を行い、試料とした。採血後1週間以内に試料の測定を行った。

セルロプラスミン測定は、初期においてはRavin法改良法<sup>2)</sup>、免疫プレート法にて行ったが、最近は、PCFIA法<sup>3)</sup>およびELISA法<sup>4)</sup>による。

結果：(1)スクリーニング成績；表1に示すごとくである。Cut off 値は、15.0mg/dlとして判定すると、15mg/dl以下が0.39%であった。

(2) 0-4.9mg/dlの3例はすべてウイルソン病

表1 乳幼児後半・幼児および学童のスクリーニング

年齢区分	検査対象数	セルロプラスミン値(mg/dl)				
		0-4.9	5.0-9.9	10.0-14.9	15.0-19.9	20.0以上
6カ月～1歳	4,811	1	10	57	79	4,664
1～2歳	4,150	0	1	7	80	4,062
2～3歳	2,267	0	2	6	23	2,236
3～4歳	8,622	1	3	6	69	8,543
4～5歳	2,105	0	1	3	40	2,061
5～6歳	2,438	1	3	5	23	2,406
6～9歳	3,572	0	0	3	29	3,540
合計 (%)	27,965 (100)	3 (0.011)	20 (0.072)	87 (0.31)	343 (1.23)	27,512 (98.38)

セルロプラスミン測定法：免疫比濁法、PCFIA法、ELISA法による。

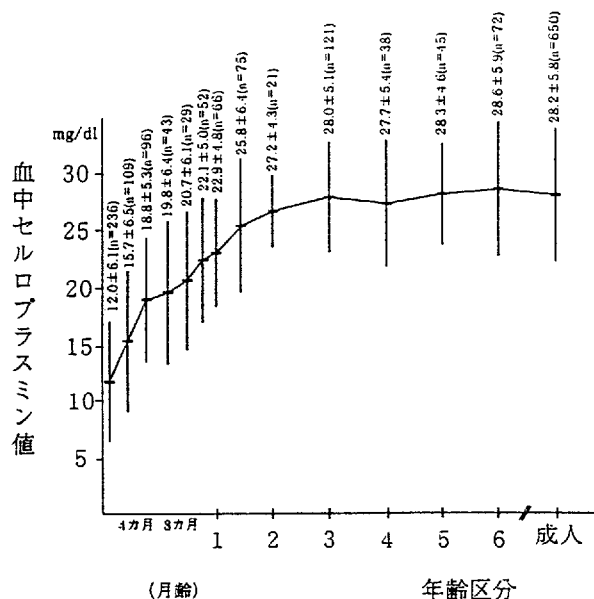
(1977-1997)

患者であった。5.0-14.9mg/dl の107 名中、3例がネフローゼ症候群であった。再採血にて、約50%が15.0mg/dl 以上を示したが、すべて10.0mg/dl 以上に上昇し、いずれも尿中銅排泄過多や肝機能異常を示さなかった。ウイルソン病同胞および他の1例は、すでに報告したので詳細は省略する<sup>6)7)</sup>。

(3) 対照コントロール群の血中のCp値の年月齢別推移：ELISA 法による活性型Cp値の年月齢別推移を図1に示した。新生児期は低値を示し、月齢が進むにつれて上昇し、2～3歳ころにはほぼ成人値に達し、バラツキも少なくなっていた。

考察：平成4・5年度厚生省心身障害研究・黒田班の報告書に、筆者らはウイルソン病のスクリーニング適期として3歳児を中心とする幼児期が適当であることを指摘してきた<sup>5)</sup>。平成5・6・7・8年度の約3年間に、先天代謝異常症・内分泌疾患等新生児マススクリーニング用血液濾紙を用いて、濾紙血中活性型Cp値を測定することにより、ウイルソン病マススクリーニングパイロット・スタディを全国約10施設において実施した<sup>6)</sup>。約12万6千名の新生児濾紙血のパイロット・スタディを行ったが、明らかな患児が発見されなかった<sup>6)</sup>。理由として、①新生児期は生理的に低Cp血・低活性型Cp血があり、ウイルソン病患者とのカット・オフ値の設定が困難なこと、②ウイルソン病患者の新生児期は確実に低Cp血があるかどうかの疑問が発生したこと、③新生児期に低Cp血症をスクリーニングした後の確定診断法をどうするか、④治療開始時期をいつにするか、など諸問題が噴出した<sup>6)</sup>。したがって、平成8・9年度は、乳児期後半から就学前、とくに3歳児を中心にパイロ

図1 血中セルロプラスミン値年齢分布



ット・スタディを加えることにした。私どもは、過去21年間に、約2万8千名に実施し、3例のウイルソン病患者を発見した<sup>6)</sup>。

3歳児を中心とするウイルソン病のマススクリーニングは、利点として、①血中Cp・血中活性型Cp値が成人値レベルに達し安定していること、②1歳以降のウイルソン病症例が報告されており低Cp血が存在していること、③3歳児以降は確定診断し易いこと、④3歳ころが治療開始適期であること、などが挙げられる。現状から考えて不利な点は、①採血上の困難さ、とくに、どこで採血するかということである。そのための、各機関とのネットワークが大切となる。②幼児の採血に対する家族への説明と同意が重要であり、約100%近い受診率を得ることが難しい、などの条件を克服する必要がある。幼児期における採血上の困難さなどがあるがウイルソン病マススクリーニングの重要性を強く認識して、

当面希望される家族・説明により同意の得られた幼児を対象に本症をスクリーニングすることが小児の健康対策・保健サービスの一つとして重要であると考え。

**結論：**6ヵ月児以上の小児を対象に27,965名の毛細血管・濾紙血を用いてWilson病のスクリーニングを実施した。セルロプラスミン血のcut off 値を15mg/dl とした場合の再検率は、0.39%と極めて低く、3名の本症患者を発見した。本年度は、新しい本症患者の発見はなかったが、Wilson病スクリーニング適期は、3～5歳を中心とする幼児期が妥当であるとした。

#### 参考文献

1. 青木継稔、藤岡芳実、久保田純子ほか：Wilson病のマススクリーニングの実施と問題点。小児科、35:1079-1091, 1994.
2. Ravin HA: An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J Lab Clin Med, 58:161-168, 1961.
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。日本小児科科学会雑誌、97:1883-1889, 1993.
4. Hiyamuta S, Shimizu K, Aoki T : Early diagnosis of Wilson s disease. Lancet, 342: 56-57, 1993.
5. 青木継稔、四宮雅子、藤岡芳実ほか：Wilson病マス・スクリーニング対象疾患検討に関する研究。厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングの評価方法に関する研究（主任研究者：黒田泰弘）」平成四年度研究報告書、p137-178, 1993.
6. 青木継稔、山口之利、清水教一ほか：乳幼児後半から幼児を中心としたWilson病スク

リーニング実施成績－3例の発見とスクリーニング適期について－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（主任研究者：青木継稔）」平成8年度研究報告書、p173-176, 1997.

7. 渡辺温子、山口之利、中園宏紀ほか：乳幼児濾紙血にてスクリーニングされたWilson病8ヵ月児例－確定診断は遺伝子解析－。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、p169-172, 1997



## 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:生後6ヵ月児以降から幼児を中心としたウイルソン病スクリーニング約21年間のパイロット・スタディ成績について報告した。27,512名の血液検体について、血中セルロプラスミンのカット・オフ値15.0mg/dlに設定し、主としてPCFIA法およびELISA法により実施した。カット・オフ値15mg/dlを以下は、110名(0.39%)であった。再検者52名(再採血者)であり、現在までに同胞例を含む3例のウイルソン病患者が発見されたが平成9年度は、新しい患児の発現に至らなかった。今年度は、乳幼児期の血中セルロプラスミン値の年月齢別基準値をELISA法により測定し、幼児期のカット・オフ値について検討した。