

## Wilson 病マススクリーニングの実施年齢に関する研究

(分担研究：マス・スクリーニングの新しい対象疾患とその実施年齢に関する研究)

青木 継稔\* 原 まどか\*

要約：Wilson 病は発症予防あるいは治療可能な数少ない先天代謝異常の一つであり、頻度は約2万人に1人程度とされフェニルケトン尿症より発生数が多い。本症は治療可能な疾患ではあるが発症時にはすでに重篤な肝硬変が成立しており重症例においては今なお不幸な転帰をとることも多い。したがって、本症を発症前の早期に発見し治療することにより十分な社会生活を営むことが可能となる。本症は生化学的に低セルロプラスミン血を特徴とするため、低セルロプラスミン血をスクリーニング検査項目としてマススクリーニング法が開発されてきた<sup>1)</sup>。本年度(1989年度)において、著者らは本症のマススクリーニングの実施年齢時期を中心に検討し、生後3カ月以上5歳の間が可能であると判断したが、本症と低セルロプラスミン血に関する原因論的問題点もあり考察を加えた。

見出し語 Wilson 病, セルロプラスミン, マススクリーニング

研究方法 銅代謝異常のない新生児から成人に至る男1,673名、女1,307名 合計2,980名の毛細管血および静脈血を対象とした。測定項目は、セルロプラスミンであり測定方法はパラフェニレンジアミン(PPD)oxidase法<sup>2)</sup>および免疫プレート法<sup>3)</sup>によった。

結果 (1) Wilson 病とセルロプラスミン値：著者らの追跡管理(死亡例を含む)中43例のWilson病患者の血清セルロプラスミン値は42例が10mg/dl以下であり、1例が10～

20mg/dlの間を動揺していた。しかし、この1例も治療開始1年後に10mg/dl以下にて安定した。Scheinberg & Sternliebの集計した273例においては、表1に示すごとく20mg/dl以上を示すものが5.1%、15～19.9mg/dlの範囲のものが6.5%存在すると報告されている。

(2) 年月齢区別セルロプラスミン値(正常値のレベルの設定)：生後14日までの新生児は、5～20mg/dlの範囲内に分布し平均11～13mg/dlであり日齢15日を過ぎるとやや上昇傾向を示し、日齢28日にて平均22mg/dlとなった。

乳児期においては、漸増し生後3カ月児にて

\* 東邦大学医学部第2小児科(Dept. of Pediatrics, Toho Univ. Sch. of Med.)

約 26mg/dl であった。以後緩徐に漸増した。幼児期にも年齢の長ずるに従い微増し、3～6歳にてほぼ成人レベルに達した。

(3) 低セルロプラスミン血 Cut off 値の設定：生後2週以内の新生児，生後28～35日（1カ月児，4～4カ月児，6カ月児，9～10カ月児，1歳6カ月～1

歳8カ月児，3歳児および5歳児のセルロプラスミン値 cut off level をそれぞれ 10mg/dl，15mg/dl および 20mg/dl に定めたときの低セルロプラスミン血と判断され（Wilson 病ではないと推定される対照児）る頻度を表2に示した。

考察 Wilson 病をマスキリーニングする意義については表1.に示す通りである。しかし，本症をマスキリーニングするために解

解決すべき問題点は少なくない。最大の問題は，本症における低セルロプラスミン血がいつから認められるかということであろう。新生児期からすでに低セルロプラスミン血が存在するかどうか不明である。

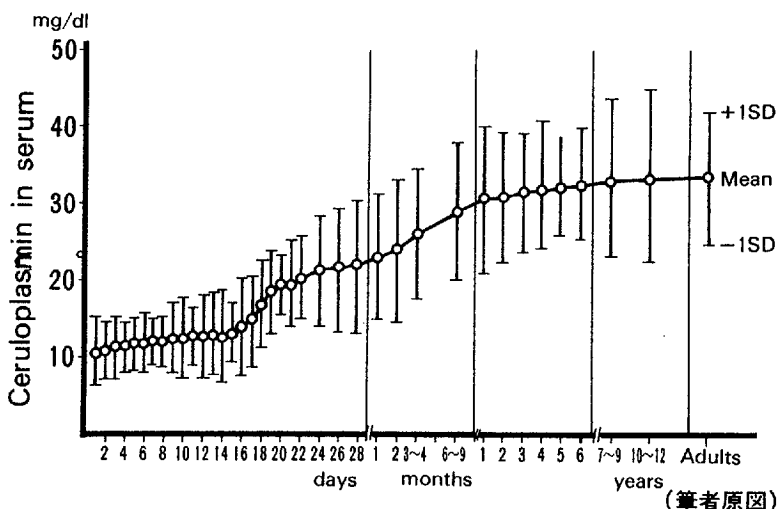
表1. Wilson 病におけるセルロプラスミン値の比較

セルロプラスミン (mg/dl)	n	%	Gibbs & Walsche		Scheinberg & Sternlieb		n=273 %
			n	%	n	%	
≤5	23	55.0	48	64	190	52	}75.5
5～9.9	18	42.6	}23	}31	}162	}44	
10～14.9	1	2.4					
15～19.9	0	0					
≥20	0	0	4	5	15	4	
	42	100	75	100	367	100	100

表2. セルロプラスミン cut off 値の設定と各年年齢区分別の頻度

年年齢区分	セルロプラスミン値			
	<10mg/dl	10-15	15-20	20mg/dl ≤
生後2週以内の新生児 (n=431)	46.3%	49.6%	3.8%	0.3%
1ヵ月児 (n=69)	0.7	7.1	41.2	51.7
3～4ヵ月児 (n=145)	0.4	2.3	8.1	90.2
6ヵ月児 (n=20)	0	1.1	9.6	89.3
9～10ヵ月児 (n=37)	0	0.7	9.3	90.0
1歳6ヵ月児 (n=33)	0	0.2	4.3	95.5
3歳児 (n=602)	0	0	2.3	97.7
5歳児 (n=32)	0	0	1.6	98.4

図1. セルロプラスミン値の日齢・月齢および年齢別正常値の推移



Epstein と Sherlock<sup>6)</sup> は Wilson 病 における銅代謝は胎児期のまゝであり positive balance から成人期の normal balance への変換がなされないまゝ残存したものであると発表しており、さらに Sternlieb は Wilson 病の保因者の中には過剰な肝銅蓄積のない著明な低セルロプラスミン血を有する者がいると報告していること、また、兄が急激発症し数日の中に死亡してしまった腹部型の Wilson 病であったことより、家族内検索により 5 歳の妹が低セルロプラスミン血ということにて種々検査の結果、Wilson 病であることが判明した症例 (発症前 Wilson 病) を著者らは経験していること等より考え併せると Wilson 病においては肝におけるセルロプラスミンの先天的な合成障害の存在するであろうという推論は成立する。もう一つの問題は、Walsche ら<sup>5)</sup> あるいは Sternlieb ら<sup>4)</sup> の多くの Wilson 病症例の発病あるいは診断時におけるセルロプラスミン値が 20 mg/dl 以上を示す症例が約 5% 存在することであろう。

Scheinberg & Sternlieb の 273 例の集計にお

いて、15 mg/dl 以上は約 12% にも達する。著者らの 43 例の集計では 15 mg/dl 以上の症例はいなかったが、全国的に調査を実施し、わが国の Wilson 病初診時のセルロプラスミン値の分布を知る必要がある。欧米人と日本人に差があるかも知れない。Wilson 病初診時のセルロプラスミン値については、次年度 (1990) に全国調査を実施する予定である。

#### 文 献

- 1) Aoki, T. and Nakahashi, M.: Lancet, II : 1140, 1977.
- 2) 青木継稔, 中橋雅子: 医学のあゆみ, 104 : 822, 1978.
- 3) 青木継稔: ウイルソン病, 星和書店, 東京, 1984.
- 4) Scheinberg, I. H. and Sternlieb, I.: Wilson's disease, WB Saunders, 1984.
- 5) Gibbs, K. and Walsche, J. M.: Quart. J. Med., 48: 447-463, 1979.
- 6) Epstein, O. and Sherlock, S: Lancet, I : 303-305, 1981.

### A Study of Mass-screening for The Patients with Wilson's Disease in Children.

Tsugutoshi Aoki and Madoka Hara.

In Wilson's disease, marked deficiency of ceruloplasmin is seen in more than 95% of patients. In our 42 cases, the concentration of ceruloplasmin levels is seen below 15mg/dl. Early diagnosis and treatment of this disease which may prevent brain-damage and other symptoms is usefull. We had described a simple and inexpensive method of measuring blood ceruloplasmin.

A trial of the serum obtained from a sample collected in a capillary tube, although less than 15mg/dl, may be seen in the conditions, the only specific diagnostic significance attaching to abnormal concentrations of ceruloplasmin is its hereditary deficiency in Wilson's disease. Less than 15mg/dl in serum ceruloplasmin levels were established from data give by 2.3% at 3-4 month-old infants, and 0% at 3 year-old children with a normal serum ceruloplasmin. It is thus possible that adequate screening for children of over 3-4 month-old infants, may be provided.



## 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 病は発症予防あるいは治療可能な数少ない先天代謝異常の一つであり、頻度は約2万人に1人程度とされフェニルケトン尿症より発生数が多い。本症は治療可能な疾患ではあるが発症時にはすでに重篤な肝硬変が成立しており重症例においては今なお不幸な転帰をとることも多い。したがって、本症を発症前の早期に発見し治療することにより十分な社会生活を営なむことが可能となる。本症は生化学的に低セルロプラスミン血を特徴とするため、低セルロプラスミン血をスクリーニング検査項目としてマススクリーニング法が開発されてきた<sup>1)</sup>。本年度(1989年度)において著者らは本症のマススクリーニングの実施年齢時期を中心に検討し、生後3ヵ月以上5歳の間が可能であると判断したが、本症と低セルロプラスミン血に関する原因論的問題点もあり考察を加えた。