

Wilson病の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 —

(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，四宮雅子，原 まどか，佐藤裕美，久保田純子，山口之利

要約：Wilson病マススクリーニングのパイロット・スタディを実施した。乳幼児および学童等を含めて、約22,000名の乾燥濾紙血等のセルロプラスミン値を測定してスクリーニングを実施した。3歳および5歳の同胞2例が、Wilson病として発見された。本症のスクリーニング時期および陽性者の取り扱い法としての精密検診のあり方等について考察した。

見出し語：Wilson病マススクリーニング、低セルロプラスミン血、PCFIA法、cut off値、尿中銅排泄による精密検診

研究目的：Wilson病は、治療および発症予防可能な先天代謝異常症の一つであり、D-ペニシラミン療法が確立して以来、すでに30年以上が経過している¹⁾²⁾。しかし、現在、治療され得る疾患として位置づけられているにもかかわらず、小児期に急激に発症し不幸な転帰をとる治療困難例が約5%に存在すること、さらに、診断が困難であり、確定診断・治療開始の遅れが著しく、死に至ったり、非可逆性組織障害により社会復帰不能な例も多い。上記の問題解決のためには、本症をマススクリーニングすることが不可欠と考え、筆者ら¹⁾³⁾は10数年にわたって、本症のスクリーニングを検討してきた。本研究において、平成元年度は、本症マスクリ

ーニングの実施年齢時期の設定を中心に検討し、平成二年度は、検体大量処理可能な方法を検討し、PCFIA法(FITC標識ヒトセルロプラスミン抗体およびラテックス粒子コーティングヒトセルロプラスミン抗体を用いた蛍光抗体法)を開発した³⁾。平成三年度は、パイロット・スタディを実施し、乳幼児および学童・成人を含めて、約21,600名の血中Cp測定値が蓄積された。1歳以上の中から、3歳男児および5歳女児の同胞2例のWilson病症例を発見することができた。さらに、今年度は、スクリーニング陽性者(Cp値15.0ng/100ml以下)の精密検診のあり方について研究した。

研究対象および

表 1 新生児および乳児の血清セルロプラスミン値

日・月齢区分	検査対象数	血清セルロプラスミン値 (mg / dl)						
		0-4.9	5-9.9	10-14.9	15-19.9	20-24.9	25以上	
方法：東京都区内 保健所の乳幼児検診 に来所した乳幼児、 東邦大学付属病院等 にて出生した新生児 および来院した小児 保育園、幼稚園、地 域の小・中学生等に て親の了解と協力の 得られた者を対象と した。血液採取法は 新生児の多くは踵足 穿刺、その他は肘静 脈および耳朶から採 血した。一部は、血 液濾紙、一部は、毛 細管血にて採集した 血液濾紙中Cp測定は PCFIA法 ²⁾ 、毛細管 血の血清Cp測定は、 免疫プレート法およ びRavin変法 ³⁾ によ った。検査対象数の 年月齢区分は表 1・ 2に示した。	新生児 0日	167	28	51	55	32	1	0
1日	79	19	24	30	6	0	0	0
2日	65	13	23	26	3	0	0	0
3日	28	4	12	10	2	0	0	0
4日	237	40	86	72	39	0	0	0
5日	2,361	382	885	801	190	3	0	0
6日	1,720	265	616	697	137	5	0	0
7日	1,239	187	479	454	116	2	1	1
8~14日	116	18	22	26	45	4	1	1
15~28日	81	7	11	12	19	20	12	12
1~2ヵ月児	833	3	9	63	226	237	95	95
3~4ヵ月児	2,807	1	6	48	658	1,728	366	366
5~6ヵ月児	335	0	0	12	82	192	49	49
7~8ヵ月児	142	0	0	2	12	84	44	44
9~11ヵ月児	56	0	0	0	3	28	24	24
合計	100,66	967	2,224	2,408	1,570	2,305	582	582

表 2 幼児から成人期の血清セルロプラスミン値

年齢区分	検査対象数	血清セルロプラスミン値 (mg / 100ml)					
		0-4.9	5-9.9	10-14.9	15-19.9	20-24.9	25<
1 歳	2,641	0	0	3	53	381	2,204
2 歳	372	0	0	2	8	45	317
3 歳	3,764	1	1	1	36	484	3,241
4 歳	311	0	0	0	24	32	255
5 歳	1,826	1	1	2	25	230	1,567
6 歳	105	0	0	0	2	21	82
7~11歳	832	0	1	1	11	166	653
12~15歳	273	0	0	0	4	37	232
16~18歳	125	0	0	0	0	18	107
成人	1,290	0	0	2	5	164	1,119
合計	11,539	2	3	11	168	1,578	9,777
Wilson病症例	16	11	5	0	0	0	0

結果：(1) Cp測定
によるスクリーニ
ング成績；表 1 に示す
ごとく、生後 4 ヶ月
児までは、Cp値10mg/dl以下のものが多い。したがって、低Cp血例をスクリーニングするのは生後 6 ヶ月以降が適当と思われたため、1歳以降について重点的に実施した成績が表 2 である。

Wilson病症例16例を除く、1歳から成人まで11,539名中、血中Cp値15mg/100ml以下は、16例(0.14%)であった。(2) 3歳男児および5歳女児のWilson病同胞例の発見：低Cp血測定によるWi

Wilson病スクリーニングのパイロット・スタディ実施中に、当科外来を訪れた「就学前健康診断および3歳児健康相談」の姉弟において、血中Cp 10mg/100ml以下と判断された。入院精査の結果、尿中銅排泄過多、肝生検による著明な肝銅含有量の増加を認めためてWilson病と診断した(表3)。

表3 Wilson病症例のプロフィール

	T S, 男児	K S, 女児
診断時年齢	3歳2カ月	5歳10カ月
発育・発達歴 現在身長 現在体重	正常 85.0cm 16.0kg	正常 115.0cm 22.0kg
動機 (発見きっかけ)	姉のCp値が低いことから blood discにてCp測定	就学前検診に来院し、blood discにてCpを測定
家族歴	叔父に、Wilson病がいたらしい。	
自覚症状	なし	なし
黄疸	なし	なし
GOT CPT 血中原銅	85 IU 103 IU 2.6mg/100ml	102 IU 304 IU 3.0 mg/100ml
血中Cp 尿中銅	3.7~8.0mg/100ml 24.3~55.0μg/日	4.7~7.0mg/100ml 108.4~131μg/日

考察：今回報告した成績は、筆者らが中心となって実施してきた10年以上のまとめである。平成元年(1989)から平成3年(1991)にかけてのパイロット・スタディにより検査件数が著しく集積された。特に、1990年から1991年にかけて、初めて同胞例を発見することができた。筆者らの本症全国調査成績からわが国のWilson病発症頻度は、出生数35,000~45,000人に1人と推定され、その頻度はフェニルケトン尿症の2.5~3.0倍と高いことが判明した⁴⁾。したがって、約20,000強の検査数から同胞例ではあるが2例

の発見は幸運であった。3年間の本研究の結果として、① Wilson病のスクリーニングの時期設定は幼児期前半、遅くとも5歳台までに行うことが望ましいこと、② 本症のスクリーニング検査項目は血中Cp測定がよいが、cut off値を15.0mg/100ml以下とした場合、3~5%の脱落例があることを認識すべきであること、③ 血中Cp測定法として、血液濾紙を用いてもよいとし、毛細管血を用いてもよいが、大量処理という点から血液濾紙法が優れている、などが結論された。また、新しい問題点として、cut off値15.0mg/100mlとした場合の低Cp血と判定された例の取り扱い方や確定判断のあり方という点が大きくクローズアップされた。陽性者(児)の取り扱いとしての精密検査のあり方は別記する。

結論：Wilson病のマススクリーニングのパイロット・スタディを実施し、同胞例であるが2例の本症を発見することができた。本症マススクリーニングの有用性と問題点、およびスクリーニング時期、血中Cp値のcut off等について考察するとともに、新しい問題として、陽性者の取り扱いについて指摘した。

参考文献 1. Aoki, T, Nakahashi, M : Lancet, II:1140, 1977. 2. Scheinberg, I, Sternlieb, I. : Wilson's disease, WB, Saunders, 1984. 3. 青木継稔ほか：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(主任研究者：黒田泰弘)」平成二年度研究報告書、P184-186, 1991. 4. 青木継稔ほか：厚生省心身障害研究「遺伝性疾患をもつ小児の生活管理・指導に関する研究(班長、松田一郎)」平成元・二・三年度研究報告書、1990, 1991, 1992.



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



契約:Wilson 病マススクリーニングのパイロット・スタディを実施した。乳幼児および学童等を含めて、約 22,000 名の乾燥乾燥濾紙値血等のセルロプラスミン値を測定してスクリーニングを実施した。3 歳および 5 歳の同胞 2 例が、Wilson 病として発見された。本症のスクリーニング時期および陽性者の取り扱い法としての精密検診のあり方等について考察した。