

Wilson病マス・スクリーニングに関する基礎的諸問題に関する検討  
(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)

青木継稔、藤岡芳実、四宮雅子

**要約：**Wilson病マス・スクリーニングを実施するための基礎的諸問題について検討した。①検体採取方法、②検体搬送方法、③採血者および採血場所、④採血時期、⑤セルロプラスミン測定法、⑥血清および血液濾紙のセルロプラスミン安定性の問題、⑦セルロプラスミンcut off値の設定、⑧検査に対する理解および説明と同意、⑨その他：偽陽性率、陽性者の取扱い、費用便益等について考察した。

**見出し語：**Wilson病マス・スクリーニング、cut off 値、セルロプラスミン、説明と同意

**研究目的：**Wilson病は、わが国において出生3.5～4.5万人に1人といわれ、現行マス・スクリーニングの実施されているフェニルケトン尿症の2～2.5倍の頻度である。本症は、D-ペニシラミン等の銅キレート薬経口投与にて、治療可能であり、さらに発症予防も可能である。本症は、症状発現の多様性や発症年齢に大きな幅があり、確定診断から治療開始まで長期間を要する例が多く、治療を行っても後障害を残し社会復帰できないことも多い。また、小児期に急激な肝不全となり、早期に死の転帰をとる例も稀ではない。上記の理由から、本症は発症前にスクリーニングする意義が大きく、WHOにても推奨されている。

しかし、本症の約95%の症例に認められる低セルロプラスミン血を指標としてスクリーニングする際、ヒト健常者において新生児期は生理的に低セルロプラスミン血状態にあるため、新生児期のスクリーニングが困難とされてきた。さらに、最近、セルロプラスミン自体の不安定性の問題もクローズアップされ採血時期等を含めて乗り越えなければならない問題が山積した。

本年度は、本症マス・スクリーニング実施に際しての基礎的諸問題を列挙し、その改善策について検討した。

**研究結果および考察：**

1. 検体採取方法；現在、①血清あるいは毛

細管血法、②血液濾紙法の2通りに大別される。①の場合は、熊本方式による毛細管全血稀釈法が優れているが、一般に毛細管血の血清分離などどうするか問題となる。②の場合は、採血年月齢によって採取技術が難しい点があるが簡便であろう。

2. 検体搬送方法はどうか；①血清あるいは毛細管血法の場合は、容器破損の懸念があるとともに宅配便（クール便）が適当であろう。宅配便（委託業者を含む）は、集団の健診の場における採血に適しているが、個別健診等の場合は不便であるとともに、後述する採血2週間以内に検査をする必要があるため、1週間あるいは2週間分を蓄積して宅配便とすることは不可能であろう。②血液濾紙は、郵便が可能であり大変に便利であり、個別あるいは集団採血のいずれにおいてもよい。

3. 採血は誰がするかおよびどこで行うか；1歳6カ月児を中心に、6カ月～5歳までの間の採血は、集団方式にて実施するとき、1名専任の採血者が必要となり、現行の保健所あるいは市町村における乳幼児健診の場では協力を得ることが困難である。個別委託方式による乳幼児健診のときは、十分に可能であるが、採血料等の費用が必要となろう。採血は原則として医師が行うが、医師の監督下に保健婦、看護婦あるいは検査技師が行える。

4. 採血時期はいつがよいか；Wilson病の世界における最年少例は、2歳であり、わが国においては3歳である。筆者の経験は、3歳児4例であるが、いずれも既に低セルロプラスミン血を呈していた。本症は、恐らく生下時より低セルロプラスミン血が存在するものと推定される。一方、ヒト健常新生児は生理的低セルロプラスミン血状態にあるため、新

生児濾紙血によるマス・スクリーニングは困難とされてきた。しかし、今年度、ホロ型セルロプラスミン（あるいは活性部分を認識するセルロプラスミン）抗体が新しく作製されたことにより、ホロ型セルロプラスミンを測定できるようになった。Wilson病は、アホ型セルロプラスミンに銅が結合する過程に障害があるとされ、事実ホロ型セルロプラスミン生成障害により血中ホロ型セルロプラスミン値は著しく低値である。したがって、新生児期においてスクリーニングされ得る可能性がでてきた。月齢3カ月以上になれば、ヒト健常者の場合、血中セルロプラスミン値はほぼ成人レベルとなるため、通常は、この時期以降であればマス・スクリーニングは十分可能である。発症年齢および確定診断の面から見て、1歳6カ月～3歳児が最も適当であろう。もう1つの問題点は、1歳6カ月健診および3歳児健診の受診率が80～90%という低率なために新生児マス・スクリーニングと比較して成績が極めて悪くなる恐れがある。今後、①新生児濾紙血を用いてマス・スクリーニングできるかを再検討すること、②1歳6カ月～3歳児のパイロットスタディを推進すること、の2本立てにて検討し結論を出すことになろう。

5. セルロプラスミン測定法；ホロ型セルロプラスミン（活性部分認識）抗体を用いる方法（ELISA法）にて行う。検体は、原則として濾紙血を採用するが、地域によっては血清や熊本方式を継続して実施する。ELISA法実施施設に対して精度管理を行うことが大切である。

6. 血清および血液濾紙のセルロプラスミン安定性の問題；セルロプラスミンは糖蛋白質

であり、ホロ型は銅と結合している。アホ型およびホロ型においてもセルロプラスミンは、不安定な蛋白体であるとされる。血清の保存条件による安定性を図1に示し、血液濾紙の安定性については図2に示した。血清および血液濾紙（十分室温にて乾燥後）は、採血後直ちにあるいは一旦4℃の冷蔵庫に保存し数日以内に検査センターに送付する必要がある。検査センターにおいては2～3週間以内にセルロプラスミン測定を実施する必要がある。

7. セルロプラスミン値の cut off 値の設定；ポリクローナル抗体を用いていた方法においては、15mg/dl を cut off 値として一応定めてきた。しかし、モノクローナル抗体であり、さらにホロ型のみを検出できるELISA 法の導入により恐らく、新生児期は 5mg/dl、生後3カ月以降は 10mg/dl を cut off 値としてよいと考えるが、多施設間の検討により決定する予定である。

8. 検査に対する理解および説明と同意；本症の発症頻度がフェニルケトン尿症より高いこと、本症は、発症予防あるいは治療可能な数少ない難病であること、放置すれば死亡するか重篤な中枢神経障害や肝硬変をきたし、荒廃することなどを社会に対して理解を求めるような方略を工夫する（各医療機関へのポスター提示など）。また、家族に対する説明と同意が得られるようなパンフレットの作製などの案が出ている。

9. その他；①本症患者の3-5%がセルロプラスミン値が正常値を示すといわれる。しかし、従来の報告は、セルロプラスミン測定がホロ型を測定したのではなく、アホ型+ホロ型を測定しているものと思われるため、今年度報告されたホロ型セルロプラスミン抗体を用

図1

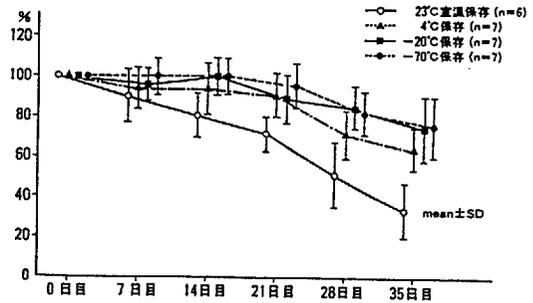
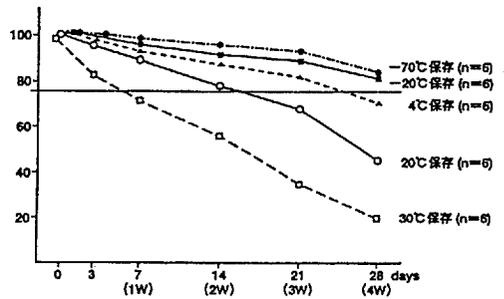


図2

血液濾紙保存状況とセルロプラスミン値の推移



いたELISA 法によれば、正常セルロプラスミン値を示す本患者は激減すると推定される。保因者の20-30%が低セルロプラスミン血を示すとされるため、偽陽性率が数%となる可能性がある。②費用便益および検査陽性者の取扱いについては次年度に結論を出す予定である。

参考文献：

1. Saito T: An assessment of efficiency in potential screening for Wilson's disease. J. Epidemiol Communit Health, 35:274-280, 1991.
2. Report of a WHO Scientific Group: Screening for inborn errors of metabolism. WHO Technical Report Series, No. 401, Geneva, WHO Press, 1968.



## 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 病マス・スクリーニングを実施するための基礎的諸問題について検討した。

検体採取方法、 検体搬送方法、 採血者および採血場所、 採血時期、 セルロプラスミン側定法、 血清および血液濾紙のセルロプラスミン安定性の問題、 セルロプラスミン cut off 値の設定、 検査に対する理解および説明と同意、 その他:偽陽性率、陽性者の取扱い、費用便益等について考察した。