

ウイルソン病スクリーニングに関する倫理的諸問題の検討および陽性者の確定診断  
までのfollow upシステム・治療開始基準に関する研究（案）

青木 継稔

要約：ウイルソン病マス・スクリーニングに関する倫理的諸問題—とくに説明と同意—について言及し、スクリーニングされた低Cp血児に対する二次（再採血）、三次（再々採血）スクリーニングの手順、陽性児に対する確定診断までの取扱い、本症の早期診断基準あるいは治療開始基準（目安）などについて検討した。とくに、現行の先天代謝異常等スクリーニング用濾紙血を用いて本症をスクリーニングする場合、確定診断までの数年間の追跡検査などのフォローアップシステムを確立し、保護者の精神的負担の軽減に努めるよう細心の配慮が必要である。本研究（案）については今後さらに検討を重ね、よりよいシステムを構築する必要がある。

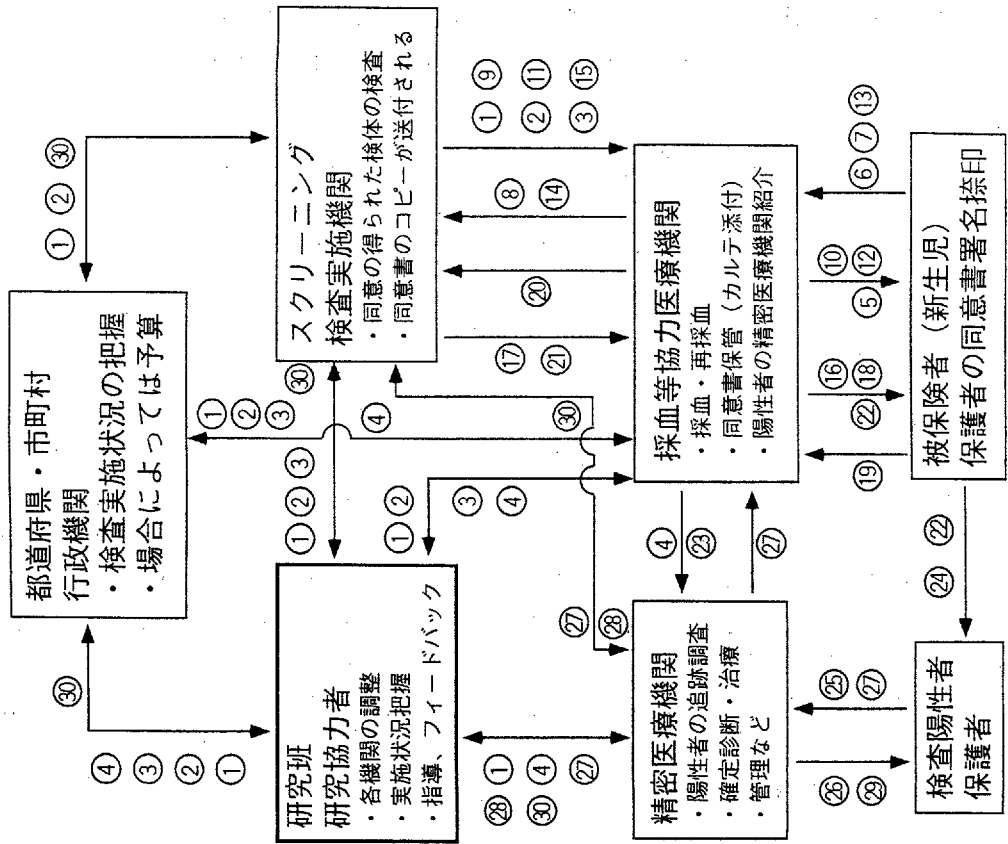
見出し語：ウイルソン病マス・スクリーニング、新生児濾紙血、説明と同意（インフォームド・コンセント）二次（再採血）・三次（再々採血）スクリーニング、陽性児の取扱い、診断基準、治療開始基準

研究目的：マス・スクリーニングは、重篤な疾患の発症予防や早期治療を目的に実施され、受益者に対する多大な効果を招来するためのものである。しかし、マス・スクリーニングを実施する際、真の患児（者）を発見するために多くの正常者に侵襲を与えたり、疑いをかけたりするための精神的負担や再検査・診断確定のための検査の侵襲や煩わしさ、プライバシーの保護、検査結果の伝達など倫理面的問題は重要である。とくに、新しく開発されたり、開発段階のマス・スクリーニングに関しては、行政側、採血機関、検査センターの連携とネットワーク作りとともに、各協力機関に所属する医師・検査技師・関係各種職員の十分なコンセンサスと協力を得なければならない。とくに、

直接採血等に携わる産科医・小児科医などの医師の理解と協力により、患者や保護者に対する説明と同意が可能となる。スクリーニングの意義、疾患に対する説明、再検査のための再採血依頼、陽性者となった場合の検査（精密）医療機関依頼と患者・保護者への精神的支援などや説明と同意（インフォームド・コンセント）など、プライバシーの保護とともに極めて重要な問題である。また、開発中や研究段階における採血料、陽性者となった場合の検査等にかかる費用の問題も解決しておかねばならないであろう。

今回、筆者はウイルソン病マス・スクリーニングのパイロット・スタディや全国実施に向けての倫理的諸問題解決のための検討を行ったので報告する。ご批判・ご叱正を期待する。

図1. ウイルソン病マスキリーニングのパイロットネットワーク  
における各機関との連携およびネットワーク



- ① 各機関への協力を要請および連携とネットワーク作りを行う (研究班)。
- ② 説明と同意書等についての作成および了承を求める。
- ③ 再検査依頼書や結果報告書の作成および了解。
- ④ 陽性者 (保護者を含む) の追跡検査および確定診断 (精密検診) の依頼。
- ⑤ 保護者に対する検査協力依頼の説明を行う。
- ⑥ 同意書に対する保護者の署名・捺印してもらう。
- ⑦ 検査を受ける (新生児スクリーニング用濾紙は新しく採血の必要はない)。
- ⑧ 同意書のコピーとともに、検体が送付される。
- ⑨ スクリーニング検査結果の報告書を送付。
- ⑩ スクリーニング検査結果を保護者に伝達する。
- ⑪ 再検査を同一検体にて実施し、必要のある場合に再採血を依頼する (⑨の中で一緒にを行い、再採血依頼を同時に送付)。
- ⑫ 再採血の依頼を行う (⑩の中で一緒にできる日を予約し、その間に説明するとともに、結果の知らせのできる日を予約し、不安のないように説明することが大切である)。
- ⑬ 再採血の保護者による同意 (この場合は口答でよいであろう)、および再採血 (新生児スクリーニング用濾紙でよい) を行う。
- ⑭ 再採血検体送付。報告書の送付。
- ⑮ 再採血検査結果を保護者に伝える。
- ⑯ 再採血検査結果の再検査を実施し、必要のある場合に再々採血を依頼する (⑮の中で一緒にを行い、再々採血依頼を同時に送付)。
- ⑰ 再々採血の依頼を行う (恐らく6~12カ月児の間に行ってもらうため、再々採血までの何カ月間に対する保護者の不安を除去することに努め、再々採血に対する保護者の同意を口答にて得て、再々採血日を予約する)。
- ⑱ 再々採血の保護者の同意を口答にて確認し、再々採血を行う (この場合も血液濾紙でよい)。検査結果報告日を予約する。
- ⑲ 再々採血検体の送付。
- ⑲ 再々採血検査結果の報告書送付および陽性者の取り扱い (精密検査の指示など) を送付する。
- ⑲ 再々採血検査結果を保護者に伝える。万が一陽性であった保護者に対しては、精密医療機関へ紹介する (但し、所属する医療機関にて実施可能であれば協力医療機関が精密医療機関となる)。陽性者の保護者に対して、不安のないようにし、プライバシーの保護に努める。
- ⑲ 採血等協力医療機関から精密医療機関へ連絡・紹介状を書く。
- ⑲ ウィルソン病スクリーニング陽性者となる。
- ⑲ 紹介状等を持参して、精密医療機関を受診する。
- ⑲ 6カ月間あるいは1年毎に、数年間追跡検査を行う。
- ⑲ 血中Cp値 (特に、ホロ型Cp値) 測定、血中銅測定、尿中銅 (尿中銅/クレアチニン比) 測定、GOT、GPT測定などを行う。
- ⑲ 陽性者の追跡検査を実施し真のウィルソン病患者か、偽陽性者かを報告する。
- ⑲ ホロ型Cp、ホロ型Cp/総蛋白Cp比、ハプロタイプや遺伝子解析を依頼する。
- ⑲ 真の患者か、そうでないかを保護者に伝達する。また、真の患者であれば、3~4歳を目途に治療を開始する。
- ⑲ 真の患者として治療開始し、登録および追跡調査を行う。

研究成果：

I. 行政機関、採血医療機関およびスクリーニング検査センター等の連携とネットワーク作り（新生児血液濾紙を使用する場合）

本症マス・スクリーニング研究協力者毎の研究班が中心となり、各研究協力者は研究機関の所属する地域の都道府県（あるいは市町村）、採血等協力医療機関、検査実施機関（抗ヒトCpモノクローナル抗体ELISA法による本症スクリーニング検査を実施する機関・センター）などに協力要請を行う。必要に応じ会議を開催することやそれぞれの機関に足を運ぶ必要も生ずるであろう。可能な限り文書による依頼あるいは協力承諾が必要となろう。現行の先天代謝異常等スクリーニング用血液濾紙を用いるのであるが、保護者に対する説明と同意を行うこと、ウイelson病スクリーニング検査に対する同意書を得ること、同意の得られた検体についてのみ検査すること、などの協力依頼条件を呈示する。

とくに、採血等協力医療機関との連携のためには、協力医師の理解と多大な協力がなければマス・スクリーニングの実施が不可能であろう。したがって、産科医や小児科医に対して、本症マス・スクリーニングの意義、陽性者への再採血依頼のための追跡検査や確定診断可能な数年間の対応の仕方、確定診断から治療開始までの手順や治療法などについての説明文（あるいはマニュアル作成）が必要である。また、スクリーニング検査結果の迅速な報告書による連絡をしなければならない。

スクリーニング検査センターと研究班は密に連絡をとり合う必要があり、さらに行政や採血等協力医療機関との連絡やフィードバックを行う必要がある。とくに、研究段階にあるパイロット・スタディ実施に当たっては、研究班（研究協力者）がきめ細かな調整を行わねばならないであろう（図1）。

II. 被検者・保護者に対する説明と同意

新生児濾紙血（現行の先天代謝異常等マス・スクリーニング用新生児濾紙血）を用いる場合においても、ウイelson病スクリーニング検査の意義を説明し、理解が得られた場合に同意書に署名・捺印をして貰って検査を行うことが大切である。再採血および再々採血の場合においても同様であり、とくに、再採血や再々

図2. ウィルソン病スクリーニングの手順

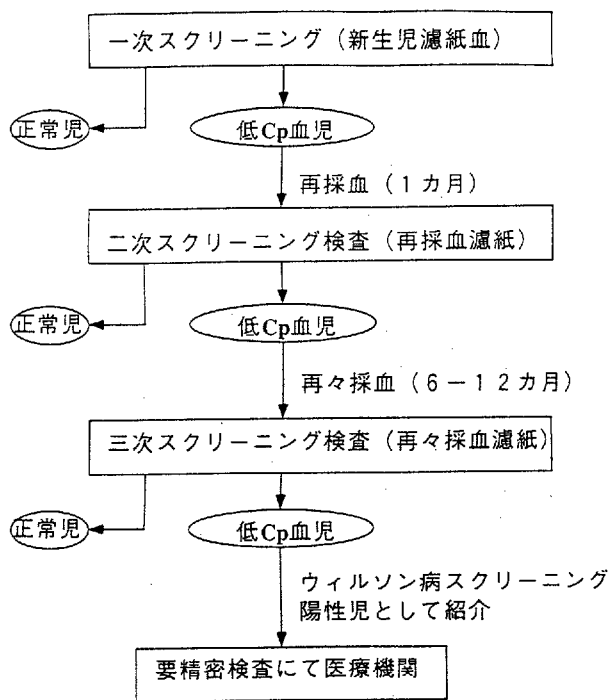
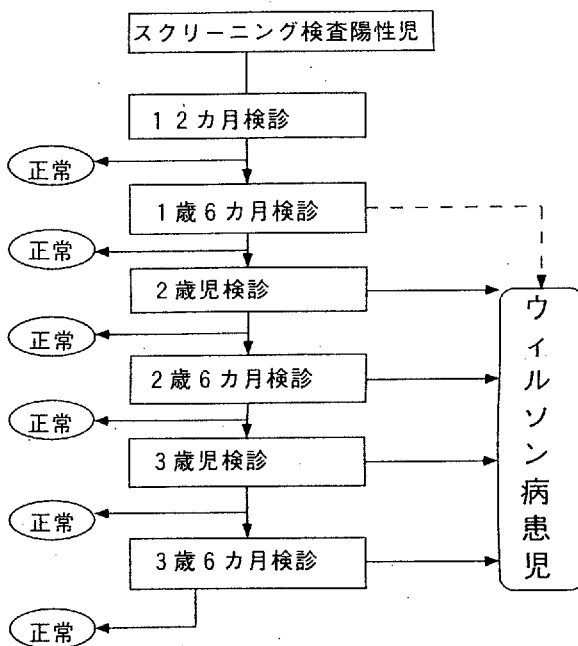


図3. ウィルソン病スクリーニング陽性児の取り扱い案（追跡検査など確定診断まで）



∴精密検診検査項目：血中Cp値、血中ホロ型Cp/総蛋白Cp  
血清GOT・GPT、尿中銅/尿中クレアチニン比

採血のときの説明には注意を要する。以下、一次、二次（再採血）、三次再々採血スクリーニングのときの保護者に対する説明と同意について簡略に記載する（図1、図2）。

1. 一次スクリーニング：現行の新生児濾紙血を用い、新たに採血をすることはないが、保護者に対してウイルソン病スクリーニングの意義を説明し、理解の得られるように努力し、理解の得られた場合、同意書に署名・捺印をして貰う。同意書のコピーを検体とともに、検査センターに送付する。検査結果について、保護者に説明を行う。3～5歳等の幼児血を用いる場合は、新たに採血する必要があり、耳朶を中心として濾紙採血とする。説明と同意は、新生児期と同じである。

2. 二次スクリーニング（再採血要請）：検査センターより、低ホロCp血（低Cp血）のための再採血要請により実施する。再採血時期は、生後1か月～2か月の間が望ましい。したがって、一次スクリーニングの結果は1か月健診のとき、保護者に伝えることがよいと思う。このとき、再採血要請のあった児について保護者にその必要性を十分に行い、再採血がすぐにウイルソン病に連がるものでなく、新生児期は、生理的に低Cp血状態にあることや個人差のあることを説明し、不安のないように配慮しなければならない。再採血に理解が得られた場合、同意書ではなく口答にて了解ということカルテに記載しておく。二次スクリーニング検査の説明日を予約し、二次スクリーニング陽性児についての三次スクリーニングの再々採血日を予約する。二次スクリーニング陽性児の保護者に対して、低Cp血状態は、乳児前半期続くことがあり、個人差が大きいことを説明し、二次スクリーニング陽性児がウイルソン病である確率は低いことも十分に説明し、育児や将来への不安のないよう配慮する。

3. 三次スクリーニング（再々採血要請）：三次スクリーニングの時期は、生後6-12か月の間が良いと考える。現状における確定診断可能な年齢は、2-3歳と考えられ、3-4歳にて治療開始しても決して遅くはないと思う。したがって、三次スクリーニングとしての再々採血は、2-3歳でもよいが、二次スクリーニング（再採血検査）が1か月前後であるため、この時期にもう1回設定した方がよいであろう。再々採血による三次スクリーニングは、濾紙血でよい（採血用濾紙は、二次スクリーニング陽性児に対して検査センターより送付

しておく）。保護者の同意は、口頭でよく、了解の得られた旨をカルテに記載しておく。再々採血による三次スクリーニング検査結果の説明のための診察日を2週～1か月後に予約する（図1および図2）。

4. 要精密検診：三次スクリーニング陽性児（6～12か月児）は、精密医療機関へ追跡検査および管理等のために送致する。

### Ⅲ. 陽性児の取り扱いについて（図3）

1. 陽性児とは：生後6-12か月における三次スクリーニングにて、低ホロCp血と判定された児を陽性児とする。

2. 要精密医療機関：少なくとも肝生検可能な医療機関がよい。したがって、地域の大学病院が小児病院、基幹病院の小児科となろう。

3. 確定診断に至るまでの追跡検査など：

1) どの程度の期間追跡検査を実施するか；要精検査実施は、12か月、1歳6か月、2歳、2歳6か月児、3歳と6か月間隔とする。但し、低Cp血症が消失すれば追跡検査打ち切りでよい。

2) 検査実施項目；血中Cp値、血清Cu値、血清GOT・GPT値、血中ホロ型Cp/総蛋白Cp、尿中銅 $\mu\text{g}$ /クレアチニンmg比などが必要であり、これらの検査は保険診療にて行う。血中ホロ型Cp/総蛋白Cp比は、研究班に連絡して可能な検査機関に送付する。要精密検診の追跡検査・管理中の陽性児や保護者に対しては、不安や精神的負担のないよう配慮しながらフォローアップしなければならない。

4. 確定診断をどのようにするか（表1）：ウイルソン病の発症は、個人差が極めて大きく、早ければ2～3歳にて肝機能障害のみられる症例もあるが、無症状にて経過し思春期以降に発病するものも多い。しかし、1歳過ぎれば、本症患者の肝臓には確実に銅が蓄積している。しかし、肝障害の兆しはまだ見られない。3歳以下は、低Cp値、ホロ型Cp/総蛋白Cp比（0.7以下）を目安に、確定診断は肝生検による肝銅含量を測定する。この時期150 $\mu\text{g}$ /g湿重量以上であれば本症であろう。4歳以上になれば、尿中銅測定が有用である。1回尿について、尿中銅 $\mu\text{g}$ /クレアチニンmg比0.20以上、1日蓄尿にて1.5 $\mu\text{g}$ /kg/日以上あれば尿中銅排泄過多と判定される。低Cp（低ホロCp）血症があり、尿中銅排泄過多があれば本症と判断できる。ホロ型Cp/総蛋白Cp比が、0.7以下の低Cp血症であれば、本症

である可能性は極めて高くなる。勿論、血清GOT・GPT値の軽～中等度の上昇を認めれば疑いはさらに強くなる。幼児ウイルソン病の現状における診断への基準を表1に示す。

本症の保因者の中には、極めて低値の低Cp血を示すものがあり、やはり、低ホロCp血を伴うが、ホロ型Cp/総蛋白Cp比は、0.75～1.0であり、オーバーラップはあるが、本症患者とはある程度識別可能である。

今後、遺伝子解析（ハプロタイプを含む）により、より早期に診断ができる日が期待される。

#### IV. 治療開始基準について

本症患者であると確定診断された場合に、D-ペニシラミンを第一選択薬として投薬を開始し、低銅食療法を併用する。ただし、治療開始時期は、明らかな肝障害のある場合は別として、4歳あるいは5歳過ぎであっても遅くない。D-ペニシラミン投与量は、5mg/kg/日量1回2～3回食間空腹時投与より開始し、1週毎に、10mg/kg/日、15mg/kg/日、20mg/kg/日および25mg/kg/日に増量する。25～30mg/kg/日量を維持量として連日数年間服用し、尿中銅排泄量を測定し、数日服薬を中止し、非服用時の尿中銅排泄量が1回尿のCu/クレアチニン比が0.12以下、全日尿にて0.1μg/kg/日以下であれば、15mg/kg/日の量に減じて服用を一生継続しなければならない。低銅食療法は、幼児期1mg/日以下、学童期以降2mg/日以下の摂取量を基準とするが、実用的には銅含量の多い食品の摂取制限を行う。

#### 考察および結論：

ウイルソン病マス・スクリーニングに関して研究的にパイロット・スタディを行っている現在および近い将来の全国実施に向けて解決しておかねばならない倫理的諸問題、スクリーニングされた低Cp（低ホロCp）血児の二次・三次スクリーニングの手順、陽性児の取り扱い、本症の早期診断基準あるいは治療開始基準（目安）などが必要である。本研究（案）は、すでに研究協力者の熱意と努力により前年度（平成5年度）から各地域において新生児スクリーニング用濾紙血を用いてパイロット・スタディが開始され、また、今年度新しくスタートされたところもあるが、それぞれ、各地区の関係諸機関との連携にご苦労された話などが

表1. Wilson病の診断基準

測定項目	基準値
1. 肝生検	肝銅含量；150μg/g 湿重量以上
2. 尿中銅測定	1回尿による銅(μg)/クレアチニン(mg)比； 0.2以上 あるいは 1日蓄尿による尿中銅；1.5μg/kg/日以上
3. 血中Cp値測定	15mg/dl以下の低Cp血症 (この場合、抗ヒトCp抗体法)
4. $\frac{\text{血中ホロ型Cp(mg)}}{\text{血中総蛋白Cp(mg)}}$	{ ①15mg/dl以下の低ホロ型Cp ②0.75以下

#### [診断基準]

##### I. ウイルソン病確定

- (1) 1+2+3+4, 1+2+3, 1+2
- (2) 2+3, 2+4, 2+(4-①), 2+(4-②)

##### II. ウイルソン病が疑われる

- (1) 2のみ
- (2) 3のみ
- (3) 4のみ
- (4) 4の②のみ

これらの場合は、上記I. の  
確定の組み合わせができるまで  
追跡検査する。

表2. ウイルソン病マス・スクリーニング開始に当たっての必要文書リストの主なもの

1. 行政側に対するウイルソン病スクリーニングのパイロット・スタディの協力要請文書（依頼側は厚生省心身障害研究・研究班）
2. スクリーニング検査担当の実施機関への協力要請文書
3. 採血等協力医療機関への協力要請文書
4. 採血を実際に担当する医師（産科医あるいは小児科医）への協力要請文書
5. 精密医療機関への協力への協力要請文書
6. 保護者に対する本症の説明文およびスクリーニング意義などの主旨を盛り込んだ文書および同意書（現行の先天代謝異常等マス・スクリーニング申込書とは別に単独にて作成のこと）
7. 本症スクリーニング検査結果報告書（検査センターから協力医療機関へ）
8. 再採血依頼書（同上）
9. 再採血検査結果報告書（同上）
10. 再々血検査依頼書（同上）
11. 再々血検査結果報告書（同上）
12. 陽性児（低Cp血児）となった場合の精密検査の必要性・精密医療機関を知らせる文書（同上）
13. 陽性児（低Cp血児）の取り扱いパンフレットあるいはマニュアル（医師用・保護者用）
14. 精密医療機関への紹介状（見本）
15. 本症マス・スクリーニング開始から、確定診断・治療開始までのマニュアル作成

勘案して立案した。したがって、各研究協力者や他の研究者によって、あるいは各地域の特殊な事情によっても当然ながら相違があると考え。また、それぞれの機関との間に取り交わされる依頼状や協力承諾書、説明文書、さらには保護者に対する説明文書や同意文書等について、様々な倫理面を考慮した内容の文書が必要となる（今回、紙面の都合上、各文書についての文書内容は省略する）。本症マス・スクリーニングが現行の先天代謝異常等スクリーニング用濾紙にて、全国実施されることになれば、現状においては確定診断に至るまでの数年間の追跡検査が必要となってくる。この数年間の追跡検査による脱落者があってはならないため、保護者の精神的負担を極力軽減しなければな

らない。また、再採血、再々採血、あるいは陽性児となった乳幼児への侵襲と恐怖心に対する対応も考えておかなければならないであろう。

本研究（案）は、いわゆる一次スクリーニングの後について、①再採血濾紙による二次スクリーニングとその時期、②再々採血濾紙による三次スクリーニングとその時期、③陽性児とその確定診断までの追跡検査期間・実施時期および主な検査内容、④確定診断基準および⑤治療開始時期と初期治療開始基準、などについても言及した。これらは暫定的私案であり今後、各研究協力者や専門家との討議を重ねて早い時期にマニュアルとして成案を作りたいと考えている。



## 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:ウィルソン病マス・スクリーニングに関する倫理的諸問題-とくに説明と同意-について言及し、スクリーニングされた低Cp血児に対する二次(再採血)、三次(再々採血))スクリーニングの手順、陽性児に対する確定診断までの取扱い、本症の早期診断基準あるいは治療開始基準(目安)などについて検討した。とくに、現行の先天代謝異常等スクリーニング用濾紙血を用いて本症をスクリーニングする場合、確定診断までの数年間の追跡検査などのフォローアップシステムを確立し、保護者の精神的負担の軽減に努めるよう細心の配慮が必要である。本研究(案)については今後さらに検討を重ね、よりよいシステムを構築する必要がある。