

Wilson病スクリーニングの効果評価（批判的吟味）
（分担研究：スクリーニングの評価に関する研究）

藤岡芳実*、青木継稔*、久繁哲徳**

要約：Wilson病スクリーニングの効果評価を行うことを目的とし、国内外の文献検索、臨床試験の評価および本症発生頻度把握のための全国調査を行った。Wilson病スクリーニングは、世界的には未だ施行されていないが、1968年のWHOのレポートにおいて、本症のスクリーニングの勧告がなされていた。わが国において実施されている臨床試験（パイロットスタディ）については、新生児期および3～5歳を中心とした幼児期について評価を試みた。評価には、米国予防医学特別委員会の基準と勧告の分類を用いた。

新生児期のパイロットスタディは、1993～1994年度にかけて59,712人に施行され、再検後の陽性率は0.03%であったが、現在のところ診断された症例はいなかった。スクリーニング開始には、症例の発見が原則であるため、あと2～3年の期間が必要であると考えられる。文献的には評価の根拠を示すものはなかったため、現在進行中のパイロットスタディの結果からは介入の効果はⅢと推定する。幼児期のパイロットスタディは、1989～1993年の間に10,860人に施行され、2人の患者を発見した。今後例数の積み重ねが必要である。やはり既存のデータはないが、このパイロットスタディの結果から介入の効果はⅢの段階と推定する。全国調査においては、1992～1994年の間に初めて本症と診断された患者は年平均46.3例であり、34,058人に1人の発生頻度と推定した。現在施行されているマススクリーニングの対象疾患に比べ、頻度は高く、確立した治療方法があるため早期発見による予防的治療が望まれる。

見出し語：Wilson病、スクリーニング、効果評価

研究目的：Wilson病スクリーニングの実施に向け 1993年度より、全国10施設において新生児濾紙血で、1989年頃よりパイロットスタディが実施され、 を対象にパイロットスタディが進められている。

* 東邦大学医学部第2小児科学教室、** 徳島大学医学部衛生学教室

今年度は、Wilson病スクリーニングに関連した文献検索を行い、現在のパイロットスタディの成績と比較して批判的吟味を行い、効果評価を試みることを目的とした。

対象および方法：米国予防医学特別委員会（TF）の効果評価の基準と勧告の分類に乗っ取って、スクリーニングの効果判定を行うために、以下のことを実施した。

1. 文献検索：1966年～1994年のMEDLINE および1981年～1994年のJMEDICINE より、キーワードはそれぞれWilson's disease、screening およびWilson病、マススクリーニングあるいは集団検診とし、その組み合わせにより検索した。

2. 臨床試験（パイロットスタディ）：血中セロプラスミン測定による方法として、対象は、新生児および3～5歳を中心とした幼児の2つの時期とし、それぞれの現在までにおけるパイロットスタディの成績からスクリーニングの評価について検討した。

3. 全国調査：近年のわが国における本症発生頻度を把握するために、往復ハガキによる全国調査を行った。対象は、全国200床以上の病院・診療科5,288カ所であり、1992年1月～1994年11月までの間に初めてWilson病と診断された症例のあった機関に対しては二次調査を行った。

結果：1. 文献検索：表1に示すように、英文文献21件、和文文献14件が得られた。検査の有効性について、斎藤論文¹⁾は、全国調査からスクリーニング水準別感度、特異度、効率等を推定していた。（表2）その他、検査の有効性について触れた文献はなかった。スクリーニングの効果については、家族内検索による早期発見・治療により、

表1 コンピュータ文献検索

・MEDLINE (1966～1994)				
	1994-1990	1989-1985	1984-1976	1975-1966
1 Wilson's disease	325	319	407	438
2 screening	21,821	15,957	14,447	5,820
1*2	8	1	8	4

・JMEDICINE (1981-1994)	
1 Wilson病	928 件
2 マススクリーニングor集団検診	11,902 件
1*2	14 件

表2 スクリーニング水準1.2mg/dlでのスクリーニング指標

年間対象者	= 1500000
ス ウィルソン病	患者数 1500000/30000= 50
ク + -	保因者数 1500000/91= 16484
リ + 47 2621	偽陰性者数 50x8/116= 3
1 - 3 1497329	偽陽性者数 16484x0.159= 2621
ニ 50 1499950	感度 108/116(47/50)x100=93.1%
ン 1500000	特異度 1497329/1499950x100=99.83%
グ	陽性者中の患者率 47/2668x100= 1.76%
結	効率(47+1497329)/1500000x100=99.83%
果	陽性率(要稱検率) 2668/1500000x100=0.18%

肝機能の改善は認められるが²⁾、スクリーニング施行時と非施行時の本症患者の予後まで追跡している文献はなかった。

2. 臨床試験：新生児濾紙血に関しては、1993年～1994年に全国10施設において実施されており、対象数59,712人、再検後の陽性率0.03%以上であったが、現在のところ診断された症例はいなかった。幼児血に関しては、1989年～1993年に東邦大学を中心に実施された1歳から6歳までの幼児で対象数10,860人であり、再検後の陽性率0.06%、2例の患者が発見された。

3. 全国調査：一次調査の回答率は、41.2%（大学病院は70%）であった。調査した1992. 1. 1～1994. 11. 30までの2年11カ月間に、Wilson病と初めて診断された症例は135例（年平均46.3例）であり、年齢M±SDは14歳0カ月±9歳7カ月（分布1～52歳）であった。14歳児（1980年生の出生人口は1,576,889人であり、単純計算して本症の発生頻度は、46.3/1,576,889=1/34,058人と推定した。（表3）

表3 Wilson病の発生頻度

(1) 一次回答率	41.2 %
(2) 1992.1.1-1994.1 にWilson病と初めて診断された数	130 (2年11カ月間) 135 例 (年平均46.3例)
(3) 年齢分布	1歳 - 52歳 M±SD 14歳0カ月±9歳7カ月
(4) 14歳児(1980年生)の出生人口	1,576,889 人
(5) 推定発生頻度(単純計算)	46.3 / 1,576,889 = 1 / 34,058 人

評価および考察：＜疾患の負担の評価＞Wilson病は、肝・大脳基底部・角膜あるいは腎等の諸臓器に摂取銅が過剰に蓄積することにより組織障害をきたす常染色体劣性遺伝性の先天性銅代謝異常である。本症の発生頻度は約3.4万人に1人と推定され、比較的稀であるが、フェニールケトン尿症の約2～3倍である。本症の発症年齢は、3歳～50歳代と幅広く、臨床症状の多様性からその臨床経過は一様ではないが、思春期前後にはほとんどの例において肝硬変になっていると推定される。

放置した場合は、肝不全、食道静脈瘤、神経障害により寝たきりとなり感染症を併発したりして死亡する重篤な疾患である。急性肝不全型は特に予後不良であり、全国実態調査成績³⁾によると、劇症肝炎型は小児期に多く、Wilson病の約3.5%

占め、その90%が死に至っている。神経型は思春期前後から発症し、症状は慢性的に進行し、精神症状を伴う例もあり、社会復帰不可能となる症例は多い。加療した場合であるが、全国実態調査成績³⁾より転帰は表4のごとくである。

本症は、D-ペニシラミンなどの銅キレート薬により治療が可能であり、早期発見・早期診断により発症予防も可能である。本症は発症経過が多様であり、確定診断や治療開始までに長い期間を要する例が多く、遅れると治療開始しても社会的に完全復帰は困難であったりする。小児期において急激に肝不全となり治療困難のため死亡に至る例が比較的多いことは注目すべき問題点であり、マススクリーニングする意義は大きいといえる。＜スクリーニングの検査の有効性の評価＞約95%の本症患者は低セルロプラスミン(Cp)血症を示し、特にホロ型Cpが低値を示す。1993年に抗ヒトホロ型Cpモノクローナル抗体を用いたELISA法⁴⁾が開発され、現在全国10施設においてこの方法によりパイロットスタディが進められている。新生児期は、生理的に低Cp血を示すことから診断は困難とされてきたが、ホロ型Cpを測定することにより、患者のCp値は明らかに正常の新生児より低値を示すことが判明した。Wilson病患者が新生児期より低Cp血症であるならば、スクリーニングは可能で

表4 現在の状況および転帰

	Male	Female	Total
A. ふつうの日常生活をしている	136 (68.3)	109 (72.7)	245 (70.2)
B. 自宅療養中	21 (10.6)	29 (13.3)	41 (11.7)
C. 療養所に入所中である	11 (5.5)	3 (2.0)	14 (4.0)
D. 病院にて入院加療中	14 (7.0)	9 (6.0)	23 (6.6)
E. 死亡	17 (8.5)	9 (6.0)	26 (7.5)
Total	199 (100)	150 (100)	349 (100)

()内は%

(青木継総ら³⁾、1992)

ある。新生児濾紙血を用いて検査ができれば、安全性、簡便性、費用、患者の受入れ易さに関しても利点である。幼児を対象とした場合は、それに劣る。スクリーニング検査の感度、特異度、適中率に関しては、新生児パイロットスタディは未だ症例の発見がないため判断できなかった。幼児においては、感度100%、特異度99.88%、適中率100%であったが、対象数が少ないため、さらに例数を積み重ねて検討する必要がある。

<スクリーニングの効果の評価>表5に示す米国予防医学特別委員会(TF)の効果評価の基準と勧告の分類に従い評価を試みた。新生児期に関しては現時点での評価はⅢであり、問題点としては、未だ症例の発見がないことである。症例の発見があれば、パイロットスタディを実施しなかった地域との比較ができ、Ⅱ-3になるような調査ができると考えられる。幼児期に関しては、症例の発見はあったものの、対象例数が少なく、5万~10万位の例数の積み重ね、並びに複数の機関にて実施することが必要である。評価はⅢと推定した。

3~5歳頃までに治療が開始できれば、服薬を怠らないかぎり、日常生活は全うできるものと考えられる。さらに、新生児期におけるスクリーニングで症例を発見した時、確定診断と治療開始の時期の検討が必要である。また、いずれの時期にしてもスクリーニングの実施の有無によって健康結果が改善するかどうかを評価することが課題である。

勧告の分類に関しては、今年度は保留とし、次年度に最終的な評価を加えるつもりである。

- 文献：1)斎藤友博：ウィルソン病のマススクリーニングの戦略。北関東医学 36(3):225-229, 1986
 2)Walshe JM: Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease. Lancet 2 (8608):435-437, 1988
 3)青木継稔他：Wilson病の長期管理上の問題点。小児科 33(1):11-21, 1992
 4)Hiyamuta S, Shimizu K, and Aoki T: Early diagnosis of Wilson's disease. Lancet 342: 56-57, 1993

表5 効果評価の基準と勧告の分類 (米国予防医学TF)

介入の効果
I. 適切に設計された無作為臨床試験(RCT)による証拠が少なくとも一つ
II-1. 優れた設計の無作為化の無い臨床試験(CT)による根拠
-2. 優れた設計のコホート研究、症例-対照研究による根拠(複数の研究機関、研究集団によることが望ましい)
-3. 介入の有無を問わない多様な時系列研究による根拠(意図しない実験による劇的な効果もこうした根拠に含まれる)
III. 権威者の意見 (臨床試験、記述研究、専門委員会の報告に基づく)
勧告の分類
A. 定期健診の実施を特に推薦すべき条件を満たす優れた根拠がある
B. 定期健診の実施を特に推薦すべき条件を満たす正当な根拠がある
C. 定期健診の実施を特に推薦すべき条件を満たす根拠が乏しい(しかし、他の根拠から推薦する)
D. 定期健診の実施を除外すべき条件を満たす正当な根拠がある
E. 定期健診の実施を除外すべき条件を満たす優れた根拠がある



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:Wilson 病スクリーニングの効果評価を行うことを目的とし、国内外の文献検索、臨床試験の評価および本症発生頻度把握のための全国調査を行った。Wilson 病スクリーニングは、世界的には未だ施行されてはいないが、1968 年の WHO のレポートにおいて、本症のスクリーニングの勧告がなされていた。わが国において実施されている臨床試験(パイロットスタディ)については、新生児期および3~5歳を中心とした幼児期について評価を試みた。評価には、米国予防医学特別委員会の基準と勧告の分類を用いた。

新生児期のパイロットスタディは、1993~1994年度にかけて59,712人に施行され、再検後の陽性率は0.03%であったが、現在のところ診断された症例はいなかった。スクリーニング開始には、症例の発見が原則であるため、あと2~3年の期間が必要であると考え。文献的には評価の根拠を示すものはなかったため、現在進行中のパイロットスタディの結果からは介入の効果はと推定する。幼児期のパイロットスタディは、1989~1993年の間に10,860人に施行され、2人の患者を発見した。今後例数の積み重ねが必要である。やはり既存のデータはないが、このパイロットスタディの結果から介入の効果はの段階と推定する。全国調査においては、1992~1994年の間に初めて本症と診断された患者は年平均46.3例であり、34,058人に1人の発生頻度と推定した。現在施行されているマススクリーニングの対象疾患に比べ、頻度は高く、確立した治療方法があるため早期発見による予防的治療が望まれる。