

尿中銅測定によるウイルソン病マススクリーニングの検討 (分担研究:スクリーニングの新しい対象疾患に関する研究)

春木英一¹⁾、木下洋子²⁾、森 雄一²⁾、菊池信行³⁾

要約：1歳6か月児の神経芽細胞腫検査の残りの尿を用いて、この時期に尿中銅を比色法で測定することにより、ウイルソン病のマススクリーニングが可能かどうかを検討した。2,700検体の尿中銅を測定したうち、最新の151検体の平均値は0.369 $\mu\text{g}/\text{mg-cre}$ 、標準偏差は0.683 $\mu\text{g}/\text{mg-cre}$ と我々が予期していた値より非常に高かった。そこで0歳から17歳までの集団検診尿を用いて各年齢における尿中銅の正常値を求めた。0歳児と1歳児尿の銅の平均値は高く、ばらつきも非常に大きく2歳児以降の尿とは明らかに差が認められた。我々はたまたま発見された発症前型の5歳の患児の連続した3日間の24時間蓄尿、同期間の23回のスポット尿の銅を10歳の健常児尿のそれらと比較した。24時間蓄尿では患児の方が有為に高かった。スポット尿でもほとんどが患児尿の方が高値を示したが、2、3オーバーラップするところがあった。

1歳6か月児の尿中銅を指標としてウイルソン病のマススクリーニングをすることは難しいが、2歳以降の尿を用いれば測定法上では可能性はある。しかし患児の尿に銅排泄増加がいつ頃からみられるか、その時点での採尿が可能かによってその有用性は決まると考えられる。

見出し語：ウイルソン病、マススクリーニング、尿中銅

研究方法：対象は1歳6か月児で、採尿容器には予め酒石酸溶液を添加後乾燥した小さな濾紙を入れ、尿を入れると直ちに酸性になるようにした。尿中銅の測定法は4-(3,5-dibromo-2-pyridylazo)-N-ethyl-

N-sulfopropylanilineが陰イオン性界面活性剤であるラウリル硫酸の共存下でCuイオンと反応し、安定なキレート化合物を作ることを利用した阿部らの方法⁽¹⁾をマススクリーニングに適するよう修正し用いた。

1) 神奈川県リハビリテーション病院 2) 神奈川県予防医学協会 3) 横浜市立大学医学部小児科

結果：

- 1歳6か月児の尿中銅測定
- 2,700検体の銅濃度を定量したうちの、最新の151検体は図1のような分布を示した。平均値が0.368 $\mu\text{g}/\text{mg}\text{-cre}$ と高く、ばらつきも非常に大きかった。

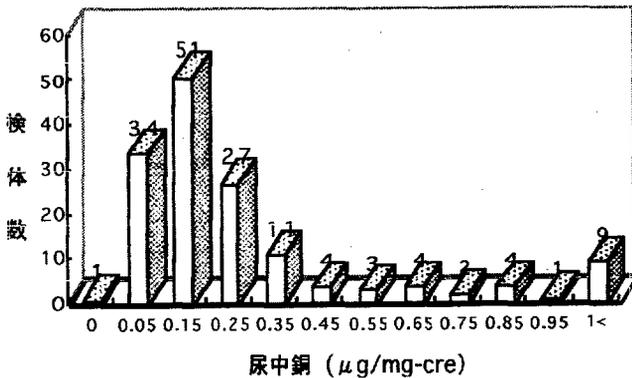


図1. 尿中銅の度数分布

2. 発症前型の患児(5歳)と健常児(10歳)の24時間蓄尿中の銅測定

たまたま発見された発症前型の患児の24時間蓄尿中の銅量を健常児の尿をコントロールとして測定した(表1)。1歳6か月児と同

表1. 発症前型患児と健常児の24時間蓄尿中の銅量

患児		(12/10 治療開始)						
測定日		12/7	12/8	12/9	12/15	12/27	12/28	12/29
銅(μg)		78	85	110	235	246	352	533
健常児								
測定日		12/22	12/23	12/24				
銅(μg)		20	30	37				

様、採尿容器に酒石酸を入れ尿を酸性に保ちながら蓄尿した。

3. 発症前型の患児(5歳)と健常児(10歳)のスポット尿の銅測定

連続した3日間の尿をその都度保管し、患児は23回、健常児は26回の尿の銅を測定した(図2)。

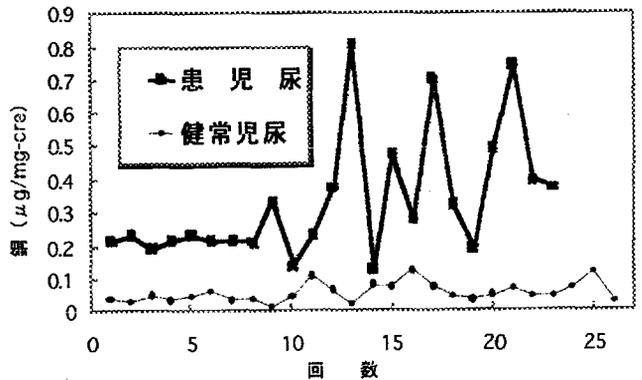


図2. 発症前型患児と健常児のスポット尿の銅定量

4. 0歳から17歳までの各年齢における尿中銅の正常値

0歳から17歳までの集団検診尿を用いて、各年齢における尿中銅を定量した。その結果を表2に示した。これらの尿には酒石酸

表2. 健常児の各年齢における尿中銅

年齢	0	1	2	3	4	5
n	45	110	110	110	110	110
Mean	0.287	0.162	0.057	0.055	0.048	0.046
SD	0.369	0.280	0.035	0.019	0.024	0.016
年齢	6	7	8	9	10	11
n	110	110	110	110	110	110
Mean	0.033	0.035	0.040	0.035	0.034	0.036
SD	0.012	0.021	0.018	0.013	0.013	0.011
年齢	12	13	14	15	16	17
n	110	110	110	110	110	110
Mean	0.022	0.021	0.023	0.020	0.018	0.026
SD	0.008	0.007	0.009	0.008	0.005	0.012

(単位： $\mu\text{g}/\text{mg}\text{-cre}$)

は含まれていないので採尿当日測定した。

考察：本研究は1歳6か月児の神経芽細胞腫検査後の尿を利用して、尿中銅を定量し

ウイルソン病のマススクリーニングをすることが目的であったが、1歳6か月児の中には尿中銅の高い検体が多く、そのばらつきが非常に大きかったことから、集団検診尿を用いて、0歳から17歳までの尿中銅の正常値を求めてみた。その結果、0歳児と1歳児では平均値、標準偏差とも2歳以降の児と比較し有為に高く、1歳6か月児の尿を用いてのマススクリーニングが難しいことが示唆された。

また発症前型の患児尿を入手することができたので、その尿中銅の定量を試みた。24時間蓄尿分についてはコントロールと比べ、有為に差のであることが認められたが、

スポット尿では患児の低い方の数値とコントロールの高い方の数値に2、3のオーバーラップがみられ、5歳の患児で健常児と明確に分離できない部分があるなら、患児における尿中銅排泄が5歳児より少ないと推測される1歳6か月児でのマススクリーニングはやはり難しいであろうと結論した。

しかし、この阿部らの方法は尿中銅測定法としては簡便かつ安価であり、ウイルソン病の診断や治療中のモニタリングには優れた方法であることを確信する。

文献：

(1) Akira Abe et al. : Clin. Chem., 35/4, 552-554, 1989.

Abstract

Trial of Wilson Disease Screening by Colorimetric Assay for Copper in Urine

The present study was undertaken to investigate if mass screening for Wilson disease at 18 months of age would be possible or not. Copper was determined in 2,700 urine samples at 18 months of age. The mean of the last 151 samples was $0.369 \mu\text{g}/\text{mg}$ of creatinine, which was much higher than I had expected. I measured copper in 0 to 17-year-old infants and school children urine for their health check-up. Urinary copper concentrations in 0 and 1-year-old infants were significantly higher than those in over 2-year-old children. And the standard deviations also were much higher.

Now I determined urinary copper excretions in 24-hour-urine samples of a presymptomatic patient with Wilson disease, who had happened to be found by conventional biochemical examinations. He was 5 years old. Simultaneously those of a normal 10-year-old boy as a control were determined. In 24-hour-urine samples there was clear difference between the presymptomatic patient before treatment and the control.

Moreover I determined copper concentrations in random urine samples of the same presymptomatic patient before treatment and the same control, for 3 consecutive days. There was a little overlap of values in both groups. As a result of this, I supposed discrimination between presymptomatic patients and normal individuals would be sometimes difficult. And the 5-year-old presymptomatic patient hasn't excreted copper into the urine so much yet, much less a 18-month-old one. That's why I concluded mass screening for Wilson disease by urinary copper determination at 18 months of age would be very hard.



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:1 歳 6 か月児の神経芽細胞腫検査の残りの尿を用いて、この時期に尿中銅を比色法で測定することにより、ウイルソン病のマスキングが可能かどうかを検討した。2,700 検体の尿中銅を測定したうち、最新の 151 検体の平均値は $0.369 \mu\text{g}/\text{mg-cre}$ 、標準偏差は $0.683 \mu\text{g}/\text{mg-cre}$ と我々が予期していた値より非常に高かった。そこで 0 歳から 17 歳までの集団検診尿を用いて各年齢における尿中銅の正常値を求めた。0 歳児と 1 歳児尿の銅の平均値は高く、ばらつきも非常に大きく 2 歳児以降の尿とは明らかに差が認められた。我々はたまたま発見された発症前型の 5 歳の患児の連続した 3 日間の 24 時間蓄尿、同期間の 23 回のスポット尿の銅を 10 歳の健常児尿のそれらと比較した。24 時間蓄尿では患児の方が有為に高かった。スポット尿でもほとんどが患児尿の方が高値を示したが、2、3 オーバーラップするところがあった。

1 歳 6 か月児の尿中銅を指標としてウイルソン病のマスキングをすることは難しいが、2 歳以降の尿を用いれば測定法上では可能性はある。しかし患児の尿に銅排泄増加がいつ頃からみられるか、その時点での採尿が可能かによってその有用性は決まると考えられる。