

徳島県・香川県における新生児ウィルソン病スクリーニングの  
パイロット・スタディー成績  
(分担研究班：マス・スクリーニング対象疾患に関する研究)

伊藤道徳<sup>1)</sup>，山本千鶴子<sup>1)</sup>，松田純子<sup>1)</sup>，横田一郎<sup>1)</sup>，内藤悦雄<sup>1)</sup>，  
松原育美<sup>2)</sup>，中山忠幸<sup>2)</sup>，好井信子<sup>3)</sup>，藤田甫<sup>3)</sup>，黒田泰弘<sup>1)</sup>

要約：1993年8月から1995年12月まで、徳島県および香川県で出生した新生児のうち保護者からウィルソン病スクリーニング検査の同意が得られた新生児34,974名を対象として、新生児ウィルソン病マス・スクリーニング検査のパイロット・スタディーを行った。初回検査の陽性者は、233名(0.67%)であった。このうち134名に再採血検査を行い、17名がカット・オフ値以下であった。ついで、17名中10名に再々採血検査を行ったが全例カット・オフ値以上であり、ウィルソン病患者は見出されなかった。また、初回検査時にはカット・オフ値以上であったが、他のマス・スクリーニング検査での再検査時にカット・オフ値以下となった例が13例あった。このうち5例は、その後の検査でカット・オフ値以上となったが、他の8例に関してはこれらの中にウィルソン病患者が含まれている可能性も否定できないため、今後経過観察を続けていくことが必要と考えられた。初回検査時に正常と判定された中に再検査時にカット・オフ値以下となる例のあることを考えると、新生児期の活性型セルロプラスミン濃度は変動が大きく、マス・スクリーニングとしては新生児を対象とするよりも活性型セルロプラスミン濃度が安定する年齢を対象とするのが良いのではないかと考えられた。

見出し語：ウィルソン病，マス・スクリーニング，ホロセルロプラスミン，血液濾紙

**研究目的**：ウィルソン病は放置されれば肝硬変や錐体外路症状などを呈する予後不良な疾患であるが、早期発見・早期治療により発症を予防することが可能である。そこで、新生児ウィルソン病マス・

スクリーニングの可能性を検討するために、現行の新生児マス・スクリーニングシステムにおいて1993年8月から徳島県・香川県においてウィルソン病マス・スクリーニングのパイロットスタディーを行っ

1) 徳島大学医学部小児科，2) 徳島県保健環境センター，3) 香川県衛生研究所

てきたのでその結果を報告する。

**研究対象：**1993年8月から1995年12月までに徳島県・香川県で出生した新生児のうち、文書により保護者からウィルソン病マス・スクリーニングの同意が得られた新生児34,974名を対象とした。

**研究方法：**現行新生児マス・スクリーニングで採取した乾燥濾紙血を用いて出光興産が開発したホロセルロプラスミン測定用ELISAキットにより血中ホロセルロプラスミン濃度を測定した。

**研究結果：**1993年8月から1995年12月までの濾紙血中ホロセルロプラスミン濃度の測定値を表1に示す。徳島県と香川県で測定値に差が認められるが、これは以前報告したように両県での濾紙血からのホロセルロプラスミン抽出法の違いによるものと考えられる。昨年度までカット・オフ値を $-2SD$ を目安に徳島県で8mg/dl、香川県で4mg/dlと設定していた。今回集計した測定値で $-2SD$ を目安にカット・オフ値を設定すると、徳島県で7.1mg/dl、香川県で2.8mg/dlとなるが、昨年度までのカット・オフ値の方が高値であり、このカット・オフ値で患児を見逃す可能性は少ないと考え、カット・オフ値は変更しなかった。

現行新生児マス・スクリーニングシステムにおいて採血した乾燥血液濾紙を用いた新生児ウィルソン病マス・スクリーニングの結果を表2に示す。検査を受けた34,974名のうち再測定でもカット・オフ値以下であった233名(0.67%)を初回検査陽性者として再採血検査を依頼した。このうちこれまでに134名について再採血検査を施行することができたが、この

うち17名が再採血検査でもカット・オフ値以下であり再々採血検査を依頼した。この17名中10名に再々採血検査を実施したが、全例正常であり、ウィルソン病患者は見いだされなかった。

香川県において、初回検査で正常と判定された新生児のうち他のスクリーニング検査で再採血検査となった新生児913名においてホロセルロプラスミン濃度を再測定したところ、13名がカット・オフ値以下となった。このうち5名はその後の検査でホロセルロプラスミン濃度は再びカット・オフ値以上となったが、2例では再々採血検査でもカット・オフ値以下であった(表3)。

次に、ホロセルロプラスミン測定用ELISAキットのウェル間の再現性についてロットごとに検討した(表4)。測定キットのロットによっては、ウェル間のCV値が10%を越えるものがあつた。

**考案：**1993年8月から1995年12月までに保護者の同意が得られた新生児34,974名を対象として新生児ウィルソン病のマススクリーニングのパイロットスタディを行ったが患者は見いだされていない。しかし、本検査がパイロットスタディであり、再採血検査の時期を生後1カ月を目安としているため、里帰り分娩等で再採血検査を実施できない例もあるため、再採血検査の受検率が57.5%と低く再採血検査未受検の新生児の中に患児が存在する可能性も否定できず、本検査の有用性を判定するためには再採血検査の受検率を高めていく方法を検討し、パイロットスタディを継続することが必要と考えられる。また、初回検査で正常と判定され

た新生児の中で他のスクリーニングの再採血検査時にホロセルロプラスミン濃度を測定してみるとカット・オフ値以下となる例が13例あった。このうち5例はその後の検査でカット・オフ値以上となったが、他の8例に関してはこれらの中にウィルソン病患者が含まれている可能性も考えられ今後も経過観察することが必要と考えられる。初回検査で正常と判定された新生児の中にその後ホロセルロプラスミン濃度がカット・オフ値以下となる例があることを考えると、新生児期のホロセルロプラスミン濃度は変動が大きく、

マス・スクリーニングとしては新生児よりもホロセルロプラスミン濃度が安定すると考えられる1~3歳を対象とするのが良いのではと考えられ、今後、これらの年齢を対象としたウィルソン病マス・スクリーニングシステムについても検討していくことが必要である。さらに、現在用いているホロセルロプラスミン測定キットでCV値が大きいロットが存在するが、本検査の信頼性を高めていくためにも、検査キットの品質管理についても検討していくことが重要である。

表1：濾紙血ホロセルロプラスミン測定値（1993年8月～1995年12月）

|          | 徳島県               | 香川県               |
|----------|-------------------|-------------------|
| 対象者数     | 11,895名           | 23,079名           |
| 平均値±標準偏差 | 14.15 ± 3.56mg/dl | 11.57 ± 4.40mg/dl |
| 範囲       | 2.15~37.21mg/dl   | 0.14~88.24mg/dl   |
| -2SD     | 7.03mg/dl         | 2.77mg/dl         |
| カット・オフ値  | 8mg/dl            | 4mg/dl            |

表2：新生児ウィルソン病マス・スクリーニング結果

|           |                              |
|-----------|------------------------------|
| カット・オフ値   | 4mg/dl (香川県)<br>8mg/dl (徳島県) |
| 検査総数      | 34,974名                      |
| 初回検査陽性者数  | 233名 (0.67%)                 |
| 再採血検査数    | 134名                         |
| 再採血検査陽性者数 | 17名                          |
| 再々採血検査数   | 10名                          |
| 再採血検査陽性者数 | 0名                           |

表3：初回検査カット・オフ値以上で他の再検時にカット・オフ値以下となった例

|        |            |   |           |   |           |   |            |
|--------|------------|---|-----------|---|-----------|---|------------|
| No. 1  | 6.52mg/dl  | → | 3.89mg/dl | → | 4.22mg/dl | → | 25.55mg/dl |
| No. 2  | 4.59mg/dl  | → | 3.95mg/dl | → | 6.29mg/dl | → | 11.85mg/dl |
| No. 3  | 6.17mg/dl  | → | 3.70mg/dl | → | 5.49mg/dl |   |            |
| No. 4  | 5.28mg/dl  | → | 3.45mg/dl | → | 5.86mg/dl |   |            |
| No. 5  | 5.40mg/dl  | → | 3.95mg/dl | → | 4.62mg/dl |   |            |
| No. 6  | 7.38mg/dl  | → | 3.36mg/dl | → | 3.04mg/dl |   |            |
| No. 7  | 4.21mg/dl  | → | 3.33mg/dl | → | 3.31mg/dl |   |            |
| No. 8  | 4.81mg/dl  | → | 2.93mg/dl |   |           |   |            |
| No. 9  | 5.26mg/dl  | → | 3.81mg/dl |   |           |   |            |
| No. 10 | 5.82mg/dl  | → | 3.81mg/dl |   |           |   |            |
| No. 11 | 6.71mg/dl  | → | 3.10mg/dl |   |           |   |            |
| No. 12 | 12.58mg/dl | → | 3.91mg/dl |   |           |   |            |
| No. 13 | 8.26mg/dl  | → | 2.75mg/dl |   |           |   |            |

表4：ホロセルロプラスミン測定ELISAキットのウェル間再現性

|      | OD            |               |        |
|------|---------------|---------------|--------|
|      | 平均値±標準偏差      | (範囲)          | CV値(%) |
| No.1 | 1.621 ± 0.229 | (1.161~2.120) | 14.1   |
| No.2 | 1.527 ± 0.044 | (1.445~1.649) | 2.9    |
| No.3 | 0.728 ± 0.106 | (0.475~0.869) | 14.5   |
| No.4 | 1.235 ± 0.072 | (1.009~1.368) | 5.8    |
| No.5 | 0.942 ± 0.127 | (0.655~1.248) | 13.5   |



## 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: 1993年8月から1995年12月まで、徳島県および香川県で出生した新生児のうち保護者からウイルソン病スクリーニング検査の同意が得られた新生児34,974名を対象として、新生児ウイルソン病マス・スクリーニング検査のパイロット・スタディを行った。初回検査の陽性者は、233名(0.67%)であった。このうち134名に再採血検査を行い、17名がカット・オフ値以下であった。ついで、17名中10名に再々採血検査を行ったが全例カット・オフ値以上であり、ウイルソン病患者は見出されなかった。また、初回検査時にはカット・オフ値以上であったが、他のマス・スクリーニング検査での再検査時にカット・オフ値以下となった例が13例あった。このうち5例は、その後の検査でカット・オフ値以上となったが、他の8例に関してはこれらの中にウイルソン病患者が含まれている可能性も否定できないため、今後経過観察を続けていくことが必要と考えられた。初回検査時に正常と判定された中に再検査時にカット・オフ値以下となる例のあることを考えると、新生児期の活性型セルロプラスミン濃度は変動が大きく、マス・スクリーニングとしては新生児を対象とするよりも活性型セルロプラスミン濃度が安定する年齢を対象とするのが良いのではないかと考えられた。