

熊本県におけるウイルソン病マススクリーニング

(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)

内野高子、遠藤文夫、永野幸治、中村公俊、松田一郎 (熊本大学医学部小児科)
武田堅吾 (化学及血清療法研究所)

要約：我々は平成7年7月1日から12月31日までに熊本県で生まれた新生児を対象として、ウイルソン病マススクリーニングを実施した。同時期に県下で実施された通常的新生児マススクリーニングの総数は9873名であった。同意書を提出してウイルソン病マススクリーニングの参加した新生児は5809名であった(59%)。新生児8224名のセルロプラスミン値の平均値は10.4mg/dlで、1次検査で陽性としたセルロプラスミン値5.0mg/dl未満を示す新生児は、全体の1%未満であった。1次検査陽性数は32名で(0.6%)、そのうち28名が1ヶ月検診時に、再検査を受けた。28名中3名が、生後1ヶ月の時点でもセルロプラスミン値が5mg/dl未満立ったため、熊本大学医学部附属病院小児科を受診し、3次検査を受けた。このうち、1名は大学病院儒しん児のセルロプラスミンは10.0mg/dlを超えていたが、残り、2名は10mg/dl未満だった。肝障害は全例認められなかった。2次検査でも10mg/dl未満だった2名は引き続き経過を観察している。

見出し語：ウイルソン病、マススクリーニング、セルロプラスミン

【はじめに】我々は、ホロセルロプラスミンに対するモノクローン抗体CP60を作成し、血中ホロセルロプラスミンのEIA法による測定法を確立した。この方法を用いて1歳6ヶ月児のセルロプラスミン値を測定し、この方法が基本的にウイルソン病マススクリーニング使用可能であることを示した。また新生児ろ紙血を用いた検討も行い、この方法はろ紙血をもちいた測定にも使用できることを報告している。今回の班研究に於いては、新生児を対象にパイロットスクリーニングを行ってきたが、これまでのインフォームドコンセントの方法を大きく改め、新しいシステムでのスクリーニングを行った。これらの経緯を

含めて報告する。

【対象と方法】

熊本県ならびに日本母性保護産婦人科医会熊本県支部、熊本県小児科医会の協力を得て、熊本県下県下57カ所の協力病院(46の産婦人科病院、医院と11の公的病院産婦人科)を選定した。これらの病院等の協力をえてウイルソン病マススクリーニングに関する同意書と承諾書を出産後の保護者に配布した。同意書と承諾書は日本母性保護産婦人科医会熊本県支部の協力を得て作成した。このほかに疾患に対する説明書とスクリーニングの意義を示した文書も同児に配布した。

これらの文書は平成7年7月1日から12月

31日までに熊本県で生まれた新生児の保護者に対して配布した。承諾書への署名捺印をもって承諾とした。なおスクリーニング検査に使用した検体は、熊本県衛生部の了解を得て通常的新生児マススクリーニングろ紙血を用いた。

第1回の検査で5.0mg/dl未満の検体は、同一ろ紙を用いた再検査を行った。そこでも5mg/dl未満の新生児については保護者および出産施設に連絡し、1ヶ月検診時に検診施設で再採血を行った。再採血の検査も同様にろ紙血を用いておこなった。

第2回の検査でも5.0mg/dl未満の新生児については熊本大学医学部付属病院小児科を受診し、診察とセルロプラスミンの測定をおこなった。

【結果】

平成7年の7月から12月までに県下で実施された通常的新生児マススクリーニングの総数は9873名であり、そのうち同意書の提出者は5809名であった(59%)。開始月の7月は同意書提出率は50%とやや低調だったが、以後は60%を保った。

図1には新生児10215名のセルロプラスミン値の分布をヒストグラムで現わした。これをみるとセルロプラスミン値5.0mg/dl未満をしめす新生児は、全体の1%未満になることがわかった(図1)。

cut off pointの設定は確立されていないスクリーニングで重要な評価の対象であるが、今回の検査では、セルロプラスミン値5.0mg/dl未満を1次検査の陽性とした。なお新生児8224名のセルロプラスミン値の平均値は10.4mg/dlであった。

今回のスクリーニングの結果を表1に示す。1次検査陽性数は32名で、そのうち28名

図1 新生児ろ紙血セルロプラスミン値の分布(ヒストグラム)

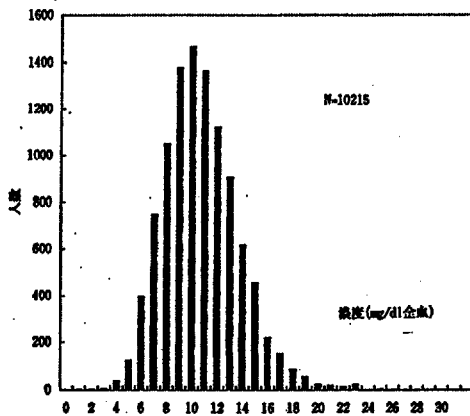


表1 ウイルソン病スクリーニング結果

	A	B
1	総受診数	9873
2	1次検査受診数	5809
3	1次検査受診率	58.8%
4	1次検査陽性数	32
5	1次検査陽性率	0.6%
6	2次検査受診数	28
7	2次検査受診率	87.5%
8	2次検査陽性数	3
9	2次検査陽性率	10.7%
10	3次検査受診数	3
11	3次検査受診率	100%

陽性=セルロプラスミン<5mg/dl

が1ヵ月検診時に、再検査を受けた。残り4名は、1ヵ月検診で2次検査を受ける旨を連絡できなかった。連絡がとれた場合、2次検査を拒否した例はなかった。28名の中でさらに3名が、1ヵ月の時点でもセルロプラスミンの値が5mg/dl未満だったため、熊本大学小児科を受診して、第3次検査を受けてもらった。

今回のスクリーニング受診者のろ紙血セルロプラスミンの平均値を表2に示す。3次検査を受けた3名中、1名は大学病院受診時の

表2 各段階におけるセルロプラスミン
の平均値

	人数	測定時年齢	セルロプラスミン
1次検査受診者	9213	生後数日	10.3 mg/dl
1次検査陽性者	32	生後数日	4.3 mg/dl
2次検査受診者	28	30生日前後	10.6 mg/dl
2次検査陽性者	3	30生日前後	4.7 mg/dl
ウイルソン病保因者	1	43生日	11.0 mg/dl

セルロプラスミンが10 mg/dl を超えていたが、残り2名は、依然として10 g/dl 未満だった。肝障害は全例認めなかった。ウイルソン病の母親から生まれた保因者の生後43日目のセルロプラスミンの値は、11 mg/dl だった。引き続き、この2名をフォローしていく予定である。

【考察】

新生児期にろ紙血を用いてホロ（または活性型）セルロプラスミンを測定する技術的な問題点は、すでに克服されたと考えてよい。我々は、EIA 法を改良することにより、ろ紙血からの直接抽出する方法を含めて、マススクリーニングに対応できる方法を開発してきた。今回は、検体の収集から検査まで、通常的新生児マススクリーニングのシステムと同一に行って見た。その結果、測定自体には特に問題なく順調に進めることができた。

新生児期にウイルソン病のマススクリーニングを血中セルロプラスミンの測定で行う場合、カットポイントをどの値におくかの問題はきわめて重要である。このパイロットスタディの目的そのものが、カットポイントの決定にあるといってもよい。しかし、残念ながら、患者であると診断できる症例が発見出来なかったため、我々が用いた cut off 値の最終

的評価は下せない。ただ、実務上は全体の1%未満の対象者を2次検査の対象とすることになり、スクリーニング業務を行う上では、実際のであった。

このパイロットスタディの結果、生後1ヶ月の時点でも非常に低いセルロプラスミン値を示す新生児が、1000人あたり1から2人の割合で存在することが明らかになった。これらの新生児は特に臨床症状もなく経過している。その生理学的意味や、ウイルソン病との関係、あるいは、無（低）セルロプラスミン血症との鑑別などは今後の課題である。ウイルソン病における新生児期のセルロプラスミン値を含めて現時点では未解決の要素が多い。これらの疑問にある程度の回答を出すためには、このような症例を蓄積し、最低3年間程度の追跡調査が必要と考えられる。

【参考文献】

- 1) 青木継稔、他：小児科診療55：2305-2312（1992）
- 2) Endo F et al. J Inher Metab Dis 17:616-620, 1994
- 3) Nakamura K et al. J Biol Chem 270:7656-7660, 1995



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:我々は平成7年7月1日から12月31日までに熊本県で生まれた新生児を対象として、ウイルソン病マススクリーニングを実施した。同時期に県下で実施された通常の新児マススクリーニングの総数は9873名であった。同意書を提出してウイルソン病マススクリーニングに参加した新生児は5809名であった(59%)。新生児8224名のセルロプラスミン値の平均値は10.4mg/dlで、1次検査で陽性としたセルロプラスミン値5.0mg/dl未満を示す新生児は、全体の1%未満であった。1次検査陽性数は32名で(0.6%)、そのうち28名が1ヶ月検診時に、再検査を受けた。28名中3名が、生後1ヶ月の時点でもセルロプラスミン値が5mg/dl未満だったため、熊本大学医学部附属病院小児科を受診し、3次検査を受けた。このうち、1名は大学病院儒しん児のセルロプラスミンは10.0mg/dlを超えていたが、残り、2名は10mg/dl未満だった。肝障害は全例認められなかった。2次検査でも10mg/dl未満だった2名は引き続き経過を観察している。