

札幌市におけるウィルソン病のマス・スクリーニング (分担研究：マス・スクリーニング対象疾患一次スクリーニングから 二次スクリーニングのあり方に関する研究)

荒島真一郎¹，山口昭弘²，福士 勝²，菊地由生子²

要 約：札幌市では、新生児マス・スクリーニングの新たな対象疾患として、ウィルソン病のスクリーニングを平成5年11月からのパイロットスタディを経て平成7年4月より行政レベルで実施している。一次検査は新生児濾紙血セルロプラスミン(CP)に対するポリクローナル抗体を用いたELISA法により、二次検査はLatex凝集自動分析法により、ともにカットオフ値CP: 4mg/dl-serum未満の場合に、一ヵ月健診時に再採血を依頼した。平成7年4月から平成8年12月までに、30,911名の新生児をスクリーニングし、二次検査を244名(0.79%)、再採血を18名(0.06%)に行なった。再採血検査の結果、1名が引き続きCP低値を示したため、要精査となったが、生後2ヵ月の時点でCP値は正常化した。一方、スクリーニング陽性例に対する、確定診断法としての応用を目的に、ウィルソン病の責任遺伝子; ATP7Bの日本人患者における遺伝子変異の解析をdirect sequencingにより進めてきたが、10家系20アレルの全てについて、日本人に特有な8種類の変異を含め、責任遺伝子変異の候補10種類を同定できた。前述の精査例についても遺伝子解析を行なったが、これら10種類の変異はいずれも認められなかった。

見出し語： ウィルソン病，新生児マス・スクリーニング，セルロプラスミン，遺伝子解析

研究方法： 札幌市内の産科医療機関にて出生し、保護者が先天性代謝異常症等の検査を希望した生後4-7日の新生児乾燥濾紙血液を試料とした。一次検査は抗CPポリクローナル抗体を用い大量検体処理用に最適化された1ステップ競合法のELISA法(札幌IDL製)によりCPを測定し、カットオフ値(4mg/dl-serum)未満の場合は、同一検体に対する再測定(二次検査)として、より精度の高いLatex凝集自動分析法(札幌IDL製)によりCPを測定した¹⁾。二次検査の結果も引き続きCP低値(<4mg/dl-serum)の場合には、一ヶ月健診時に再採血を依頼した(図1)。

結 果： 平成7年4月から平成8年12月までの1年8ヵ月間に、30,911名の新生児をスクリーニングし、244名(0.79%)に二次検査を行なった。この結果、要再採血となった18名(0.06%)の内、1名(在胎36週、生下時体重2,250g)が引き続きCP低値を示したため、要

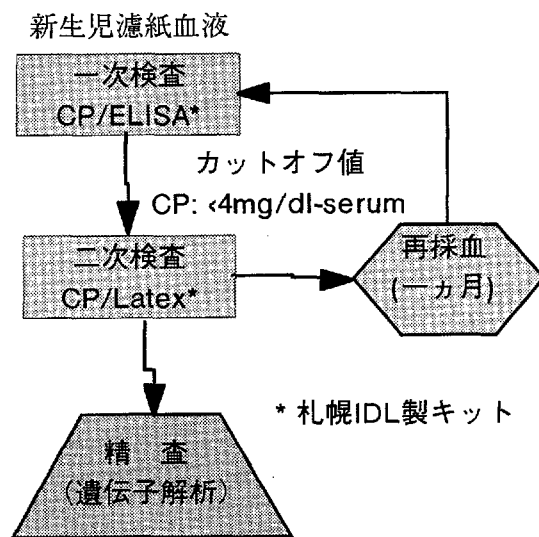


図1 札幌市におけるウィルソン病
スクリーニングシステム

¹北海道大学小児科，北海道教育大学札幌校，²札幌市衛生研究所，

表1 スクリーニング結果
1995.4 - 1996.12

総検査数	二次検査数	再採血数	精査数
30,911	244 (0.79%)	18 (0.06%)	1

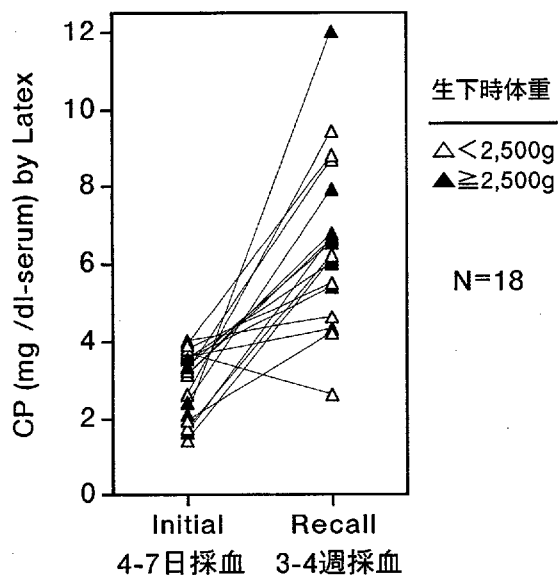


図2 再採血例のCP値

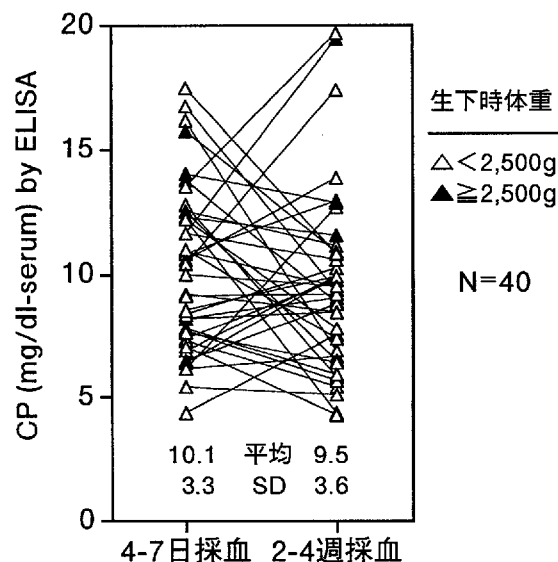


図3 新生児期CP値の変動

表2 日本人ウィルソン病の遺伝子変異

Yamaguchi A, et al. Human Mutations, 6; 1997 (in press)

Mutation	Exon	No. Allele	%
G1187S	16	4	20
N1271S	18	3	15
R779L	8	3	15
2874delC	13	3	15
A875V	11	2	10
2662delG	11	1	5
R920G	12	1	5
P993L	13	1	5
D1268A	18	1	5
4100delTG	20	1	5
Total		20	100

精査となったが、生後2カ月の時点ではCP値は17.1mg/dlと正常レベルへの上昇を示していた(表1, 図2)。

新生児期CP値の変動を見るため、初回スクリーニング結果はいずれの項目とも正常で、低体重あるいは哺乳状況などの理由により、医療機関の判断で2回目の検査を行なった新生児40名について、初回採血(生後4-7日)と2回目採血(生後2-4週)におけるCP値の変動を調べた(図3)。この時期では一定の傾向は認められず、正常域からカットオフ近傍にかけて、かなり大幅な上昇あるいは下降を示す例がそれぞれ認められた。再採血となった18名の内、半数以上の11名が低出生体重児(<math><2,500\text{g}</math>)ではあるが、精査となった1例以外はいずれも一ヶ月の時点ではCP値の上昇を認めている(図2)。

一方、ウィルソン病の責任遺伝子; ATP7Bのクローニングを受け、欧米人を中心とした責任遺伝子変異の候補も現在、41種類が報告されている。スクリーニング陽性例に対する、確定診断法としての応用を目的に、日本人ウィルソン病における遺伝子変異の解析をdirect sequencingにより進めてきたが、10家系20アレルの全てについて、日本人に特有な8種類の変異を含め、責任遺伝子変異の候補10種類を同定できた²⁾(表2)。前述のスクリーニング精査例についても調べたところ、これら10種類の変異はいずれも認められなかった。

考察: 新生児濾紙血液中のCP測定によるウィルソン病のスクリーニングの可能性について、幼児期発症例の新生児濾紙血液を回収・測定してCP低値が証明された1例を我々は報告³⁾しているが、大浦ら⁴⁾は

これとは反対に、同胞例としての経過観察から新生児期CP値は正常レベルで、その後1歳頃にかけて徐々に低下を認めたウィルソン病症例を報告している。これに併せて、青木ら⁵⁾による、全国各地での新生児濾紙血ホロセルロプラスミン(HoloCP)測定による10万人規模のパイロットスクリーニングによっても患児が発見されていないことを受け（この時のHoloCP測定キットのパラッキが極めて大きく測定値の信頼性に問題が残るが¹⁾）、スクリーニング対象時期を幼児期とする方向で現在、検討されている。新生児期のCP値は、長期的な上昇途中の中、変動が大きいのも事実であり（図3）、ウィルソン病を新生児期に発見する必然性も低いことから、本来、幼児期のスクリーニングの方が理想的であるのは確かである。しかしながら、マス・スクリーニングとしての性格を考慮したとき、ほぼ100%の受検率が得られる新たな採血システムを設けることは、現実にはかなり厳しい状況と思われる。もともと血中のCP低値を示さないタイプのウィルソン病はCPを指標としたスクリーニングでは幼児期のスクリーニングでも偽陰性となる訳であり、それであれば、現在の新生児マス・スクリーニングシステムを利用して発見できる患者だけでも発見する方向の方が、トータルとしては、効率的に多くの患者の早期診断・早期治療を行なえる可能性が高いのではないかとと思われる。いずれにしても新生児期の濾紙血CP測定により、どの程度の割合で、あるいはどのような患児が実際に発見されるのかをさらにスクリーニング数を

増やして明らかとして行く必要がある。

日本人ウィルソン病の遺伝子解析の結果から、単一の共通変異の存在は否定されたものの、5種類の共通変異により、75%の変異アレルが説明されることは（表2）、遺伝子変異解析が確定診断法としてかなり有望であることを示唆している。今回の精査例については、これらの変異は認められず、CP値も2か月の時点で正常化していることから、患者の可能性は少ないと考えられるが、今後、新たなウィルソン病患者例あるいはCP低値例についての解析を積み重ねて行くことにより、確定診断法としての真の評価が可能となろう。

文献

1. 荒島真一郎，他：厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書，p25,1996.
2. Yamaguchi A, et al. Human Mutations: 7,1997 (in press)
3. 荒島真一郎，他：厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」平成5年度研究報告書，p143,1994.
4. 大浦敏博，他：厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書，p30,1996.
5. 青木継念，他：厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書，p8,1996.



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: 札幌市では, 新生児マス・スクリーニングの新たな対象疾患として, ウイルソン病のスクリーニングを平成 5 年 11 月からのパイロットスタディを経て平成 7 年 4 月より行政レベルで実施している。一次検査は新生児濾紙血セルロプラスミン(CP)に対するポリクローナル抗体を用いた ELSIA 法により, 二次検査は Latex 凝集自動分析法により, とともにカットオフ値 CP: 4mg/dl-serum 未満の場合に, 一カ月健診時に再採血を依頼した。平成 7 年 4 月から平成 8 年 12 月までに, 30,911 名の新生児をスクリーニングし, 二次検査を 244 名(0.79%), 再採血を 18 名(0.06%)に行なった。再採血検査の結果, 1 名が引き続き CP 低値を示したため, 要精査となったが, 生後 2 ヶ月の時点で CP 値は正常化した。一方, スクリーニング陽性例に対する, 確定診断法としての応用を目的に, ウイルソン病の責任遺伝子; ATP7B の日本人患者における遺伝子変異の解析を direct sequencing により進めてきたが, 10 家系 20 アレルの全てについて, 日本人に特有な 8 種類の変異を含め, 責任遺伝子変異の候補 10 種類を同定できた。前述の精査例についても遺伝子解析を行なったが, これら 10 種類の変異はいずれも認められなかった。