

1～6才児を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討
(分担研究：ウイルソン病マススクリーニング)

大浦敏博¹⁾、白石広行²⁾、多田啓也³⁾、山口昭弘⁴⁾、荒島真一郎⁵⁾、冷牟田修一⁶⁾

要約

宮城県小児科医会の協力を得て乳幼児を対象としたウイルソン病マススクリーニングを実施した。2789名の濾紙血中のセルロプラスミン測定を行なったところ、その平均値は12.4 mg/dlで、標準偏差は3.95であった。2名の陽性患者(検体番号598、1882)を発見し、精密検査を行ない、両者において低セルロプラスミン血症、低銅血症が明らかとなった。598は無症状であり、肝機能異常も認めなかったが、1882は軽度の肝機能障害、生検肝において軽度の線維化と核の空胞化が指摘された。遺伝子検索では両者とも一方のアリルにそれぞれ2874delC、R779L変異が同定され患者であることが強く疑われた。乳幼児を対象としたウイルソン病マススクリーニングは患者の早期発見に有効であると考えられた。

見出し語

ウイルソン病、乳幼児スクリーニング、セルロプラスミン、遺伝子診断

対象

宮城県小児科医会(会員180名)の会員にウイルソン病マススクリーニング実施にあたり協力依頼を行ない、75名(42%)より回答を得た。そのうち、賛同を得られた65名の

会員に、検査にあたっての説明書、同意書、濾紙、返信用封筒、切手、ポスターを発送した。対象は何らかの理由で上記医療機関を受診し採血の機会があった乳幼児とし、採血の際に余った血液を1滴濾紙に滴

1)東北大学医学部小児科、2)宮城県保健環境センター、3)NTT東北病院、
4)札幌市衛生研究所、5)北海道教育大学、6)出光興産中央研究所

下して採取した。検査を行なうにあたっては保護者に説明を行ない、同意書に署名をお願いし、承諾が得られた者のみについてセルロプラスミン(CP)測定を行なった。

方法

CP測定はニッショー（株）の作成したCP測定キットを用い、濃度は血清表示で表わした。下位3パーセント以下の検体については同じ濾紙血を用いて再測定を行ない、再検でも低値であった検体について再採血を依頼した。濾紙血中の総CP活性、ホロCP活性の測定は冷牟田らの方法¹⁾で行なった。WND遺伝子の解析は日本人の遺伝子変異を中心にすでに報告されている26変異をスクリーニングした。すなわちPCR法にてエクソン8、11、12、13、14、16、18、20を増幅し、ダイレクトシーケンス法により塩基配列の決定を行なった²⁾。

結果

約5ヵ月間スクリーニングを実施し、2789名の濾紙血中のCPを測定した。その平均値は12.4 mg/dlで、標準偏差は3.95であった。再採血は20名に依頼し、その内16名について測定をしたところ、2名（検体番号598、1882）の陽性者が発見され、精密検査が行なわれた。

精密検査

症例598：2才の男児、家族歴に特記すべきことなし。近医にて貧血を指摘され鉄剤の投与が行なわれていた。精密検査では血中銅、CPともに低値であった。フェリチンは122ng/mlと正常、肝機能も正常範囲であった（表1）。

症例1882：3才2ヵ月の女児、家族歴、既往歴に特記すべきことなし。精密検査では血中銅、CPの低値にくわえてトランスアミナーゼの軽度上昇を認めた（表1）。尿中の銅排泄は17μg/日で正常範囲であった。眼科的にはKayser-Fleisher ringは見られず、頭部MRI所見でも異常は認めなかった。肝生検では門脈域周囲の肝細胞に核内空胞化が目立ち、軽度の線維増生がみられた。肝小葉、肝細胞索構築は保たれており、炎症性細胞浸潤は認めない。発症前ウイルソン病の肝所見として矛盾はなかった。

遺伝子診断

すでに報告されている26変異について検索したところ598では2874delCが、1882ではR779L変異がそれぞれ片方のアレルに同定された。もう一方のアレルに関しては他のエクソンに変異があると考えられ、現在検索中である。

新生児濾紙血中のCP値の測定

-70°Cに保存されていた症例598、1882の新生児期に採取された濾紙血を用いてCP値を測定した。対照には同じ条件で保存されていた濾紙血を用いた。結果は表2に示すようにCP値は598では対照と差がなかったが、1882では有意に低下していた。

考察

今回宮城県下で2789名の1～6才児を対象にウイルソン病のマスクリーニングを実施した。濾紙血中のCP値は 12.4 ± 3.95 mg/dlであり、昨年度行なった新生児の平均値 8.81 ± 3.8 mg/dlよりは高値であった³⁾。再採血は20名であったが、特定の施設に再採血

が集中する傾向があり、採血後の濾紙血の保存に問題があると考えられた。

再採血においてもCP値が低値であった2症例について精密検査を行なったが両者とも低CP血症が確認されウイルソン病が強く疑われた。3才の症例1882について入院精査を行なったところ、Kayser-Fleisher ringは認めず、尿中銅の排泄も正常であった。しかし、肝組織像では門脈域の軽度の線維化及び核内空胞化を認め、原因遺伝子の検索では片方のアレルにR779L変異が同定され患児はウイルソン病患児であると考えられた。2才の症例598に関しても近日中に入院精査を行なう予定である。

発症前ウイルソン病の診断には尿中銅の定量、ペニシラミン負荷後の尿中銅の定量、肝組織中の銅含量測定などが有用とされているが小児での基準値などはまだ確立していない。今後、スクリーニングが実施され、多くの低CP血症患者が発見されると考えられるが、発症前ウイルソン病の診断基準を作成する必要がある。我々の症例でも示したように遺伝子診断は発症前ウイルソン病の確定診断に有用であった。

2名の陽性患者の新生児期濾紙血中のCP値を測定したところ、1882では有意に低下していたが、598では対照と差を認めなかった。昨年度の本研究班報告書³⁾でも指摘したが、新生児期のCP値が正常であってもその後低下する症例もあるため新生児期にマススクリーニングを実施するのは不適當であると考えられる⁴⁾。

今回、1～6才児を対象にスクリーニングを行なったが、2名の患者と思われる陽性症例を発見した。乳幼児を対象とした本スクリーニングは有効であり、今後対象年

齢（1才半、3才）や測定検体（濾紙血、尿、血清）の検討を行ない早期に実施すべきと考えられる。

文献

- 1) 冷牟田修一他：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 p13-15。
- 2) Yamaguchi A. et al.: Human mutations 6, 1997 (in press)
- 3) 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 p30-32。
- 4) 大浦敏博他：日本先天代謝異常学会雑誌 12巻2号 p195。

表 1 : 精検時検査結果

No.	1882	598
年齢	3Y2M	2Y0M
WBC	8100	8600
RBC	457	499
HB	12.3	11.5
PLT	38.2	39.8
GOT	49	29
GPT	38	15
γGTP	19	14
LDH	619	593
CHE	301	435
UA	4.0	ND
s-Cu μg/dl	13	8
s-CP mg/dl	5	5
濾紙血中		
総CP mg/dl	2.22	5.26
活性CP	0.78	1.85

表 2 : 新生児濾紙血を用いたCP値の測定 (mg/dl)

No. 1882 (H5/11/2生まれ)	1.70, 1.50
対照 (n=15)	4.39±1.1
No. 598 (H7/1/9生まれ)	4.00, 3.50
対照 (n=14)	4.66±1.2



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

宮城県小児科医会の協力を得て乳幼児を対象としたウイルソン病マススクリーニングを実施した。2789名の濾紙血中のセルロプラスミン測定を行なったところ、その平均値は12.4mg/dlで、標準偏差は3.95であった。2名の陽性患者(検体番号598、1882)を発見し、精密検査を行ない、両者において低セルロプラスミン血症、低銅血症が明らかとなった。598は無症状であり、肝機能異常も認めなかったが、1882は軽度の肝機能障害、生検肝において軽度の線維化と核の空胞化が指摘された。遺伝子検索では両者とも一方のアリルにそれぞれ2874delC、R779L変異が同定され患者であることが強く疑われた。乳幼児を対象としたウイルソン病マススクリーニングは患者の早期発見に有効であると考えられた。