

## 乳幼児濾紙血にてスクリーニングされたWilson病8ヵ月児例

—確定診断は遺伝子解析—

(分担研究：マススクリーニング対象疾患の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)

渡辺温子\*、山口之利\*、中園宏紀\*、藤井秀樹\*、  
清水教一\*、青木継稔\*、逸見仁道\*\*、嶋武博之\*\*

要約：乳幼児を中心とするWilson病スクリーニングのパイロット・スタディを実施中に、生後8ヵ月のWilson病男児を発見した。濾紙血の活性型セルロプラスミン値1.90mg/dl、総蛋白セルロプラスミン値2.20mg/dlであった。入院精査したが、肝機能に異常なく、肝超音波・CT検査にも異常がなかった。尿中銅排泄量は、17 $\mu$ g/日、2.2 $\mu$ g/Kg/日および0.103 $\mu$ g/mgクレアチニンと明らかな上昇と判断できなかった。血清セルロプラスミン値は、活性型0.87mg/dl、総蛋白セルロプラスミン値0.95mg/dl、血清銅10 $\mu$ g/dlであった。肝生検を実施せず、末梢血白血球を用いて遺伝子解析を実施し、Wilson病遺伝子異常(エクソン8、2302Cの挿入によるframe shift)が検出された。家族内検索の結果、9歳姉がWilson病患者、6歳の妹と両親が保因者であることが判明した。

見出し語：Wilson病スクリーニング、8ヵ月男児のWilson病世界最年少例、遺伝子診断

目的：Wilson病は、銅キレート薬内服療法などの治療により、発症予防および治療が可能な疾患である。本症の発症年齢は、4～50歳台と幅広く、発病様式に多様性があるために診断に至るまでの期間が長くかかることが多く、治療開始時期には、すでに進行し非可逆性の臓器障害があり、その後の日常生活や社会生活に制限を余儀なくされることが多い。また、小児期に急激な肝不全となる劇症型が5～7%に存在し、不幸な転帰をとる例も少なくない<sup>1)</sup>。したがって、発症前に本症をスクリーニングすることの

意義は極めて大きい<sup>1)</sup>。筆者らは、生後6ヵ月児以降の乳幼児を中心として本症のスクリーニングを実施し、3歳と5歳の同胞例を発見し、すでに報告してきた<sup>1)</sup>。今回、平成8年度に、8ヵ月男児の世界最年少例をスクリーニングにより発見したので報告する。また、家族内検索により、9歳姉がWilson病、6歳姉と両親が保因者であることが判明した。なお、8ヵ月男児の本症の確定診断は、遺伝子解析によった。

対象および方法：対象は、生後8ヵ月男児である。家族歴は、9歳と6歳の姉がいて、3人姉弟であり、家族内に血族結婚はない。生後8ヵ月のとき、感冒罹患時採血検査され、同時に、Wilson病スクリーニング検査に協力希望した。

\* 東邦大学医学部第2小児科学教室

\*\*同上、分子生物学教室

濾紙血にて低活性型セルロプラスミン血を指摘されて、入院精査となった。セルロプラスミン測定は、抗ヒト活性型セルロプラスミンモノクローナル抗体（活性型セルロプラスミン）および抗ヒトセルロプラスミンモノクローナル抗体（総蛋白セルロプラスミン）によるELISA法にて行った<sup>3)</sup>。血清および尿中銅測定は、ICP-mass spectrometry によった。遺伝子解析は、末梢血からgenomic DNAを抽出し、PCR法にて増幅した上にて、Wilson病遺伝子を用い、オートシーケンサーにて実施した。

なお、9歳と6歳の姉および両親の採血を実施し、遺伝子解析・セルロプラスミン測定などを行った。

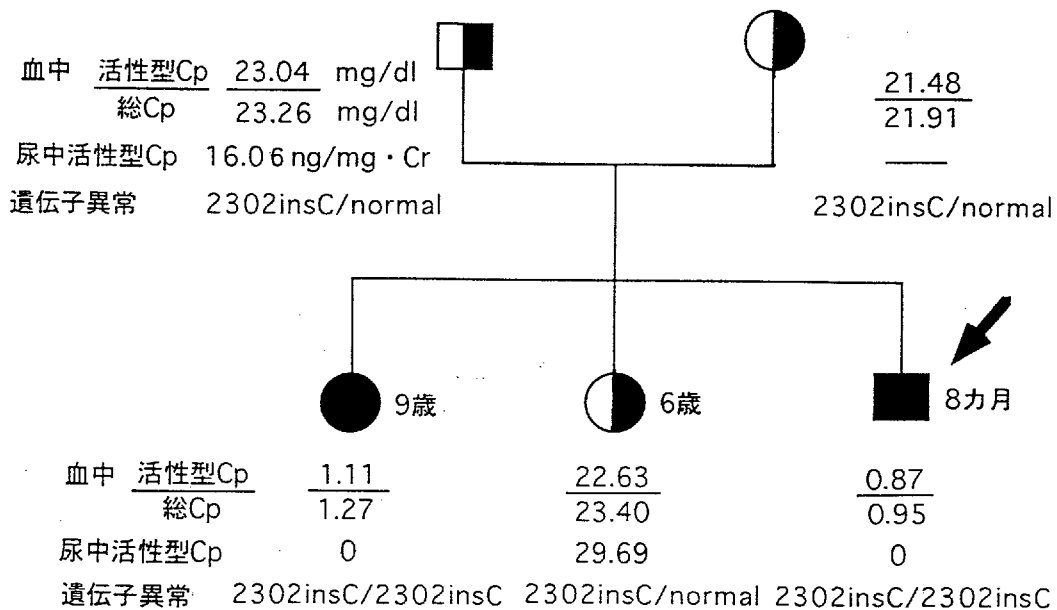
**検査結果：**(1) 生後8ヵ月男児の検査結果は、以下の通りである。①診察所見：発育・発達には正常であり、身体診察所見に特記すべきことはなかった。②血清GOT40IU、血清GPT30IU、と肝機能検査は正常であった。③肝画像所見：肝超音波およびCT検査は正常であった。④血清活性型セルロプラスミン値は、0.87mg/dl、血

清総蛋白セルロプラスミン値は、0.95mg/dl、尿中活性型および総蛋白セルロプラスミンは検出できなかった。⑤血清銅値は、10μg/dlであった。⑥尿中銅排泄量は、1日量17.0μg/日、2,208 μg/kg/日、0.103 μg/mg クレアチニンであった。⑦遺伝子解析結果は、Wilson病cDNAを用いて実施し、エクソン8, 2302C1塩基の挿入があり、frame shiftを生じストップコドンとな

表1 発見されたWilson病症例のCp値  
K, K 8m 男児

Cp測定時期	総Cp値	活性型Cp値
生後8mのときの濾紙血	2.20	1.90 (86.4%)
生後8mのときの血清値 (診断時)	0.95	0.87 (91.6%)
新生児期の濾紙血 (冷凍保存)	1.88	1.70 (90.4%)

図1 家族の血中・尿中セルロプラスミン値および遺伝子解析



るホモ接合体であった。

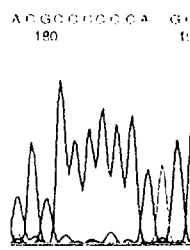
(2) 家族内検索結果は、以下に示す。①9歳の姉の血清活性型セルロプラスミン値は、1.11mg/dl、総蛋白セルロプラスミン値は、1.27mg/dlであり、尿中活性型および総蛋白セルロプラスミン値は検出できなかった。②遺伝子解析結果は、9歳姉は患児と全く同じ変異のホモ接合体(患者)であり、6歳の姉と両親は、ヘテロ接合体(保因者)と判明した。

考察および結論: Wilson病患者の約95~98%は、著明なセルロプラスミン血症を示し、とくに活性型(ホロ型:銅結合型)セルロプラスミンがよく低値を示すとされる<sup>1)6)</sup>。低セルロプラスミン血を指標とするWilson病のスクリーニング法が色々と開発され、確立した<sup>1)4)</sup>。しかし、本症のスクリーニング時期をいつにするか、という問題が解決されていない。筆者らが、今までに同胞例2例を含む今回で3例を発見した。いずれも、生後6ヵ月以降の乳幼児を中心とする本症のスクリーニングにて発見されたものである。

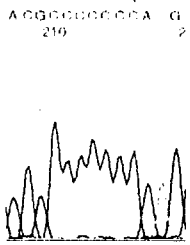
8ヵ月児のWilson病を確定診断することは難しい。低セルロプラスミン血症は、Menkes病、ネフローゼ症候群、蛋白漏出性腸症、家族性無セルロプラスミン血症などでもみられる。尿中銅排泄増加が本症の診断に極めて有用であるが、3歳以前の症例では、排泄増加が明確ではなく、増加の認められないことが多いために、指標にならない<sup>7)</sup>。また、肝生検による銅含量の増加は、乳児期の胆汁うっ滞するような肝障害がある場合もかなりの肝銅含量の増加が認められるため、乳児期の診断の指標としては確実性に欠ける。

今回の自験例は、遺伝子解析を試み確定診断することができた。遺伝子診断法は、手軽には行うことが現状では困難であることや経済効率などの面からも、一次スクリーニングに用いる

A



B



C

```
ACGCCCCCATG---GCTAAA
Thr Pro Pro Met Ala Lys
      ↓
ACGCCCCCAT---GGCTAA
Thr Pro Pro His Gly ter
```

図2

ことは難しい。したがって、低セルロプラスミン血を指標とするスクリーニングにて、陽性例に対して有用と考える。

自験例は、家族内検索により9歳の姉が本症であることも判明した。また、6歳の姉と両親が保因者であることも同時に判明した。

上述のごとく、Wilson病の確定診断は、通常、①低セルロプラスミン血症、②尿中銅排泄増加、③肝銅含量著増、ということが判定指標となるが、乳児や若年幼児の診断指標として判断に苦慮することが多い。確実には、自験例のように遺伝子診断が極めて有用となる。確定診断のためには、本症のスクリーニングは、3歳を中心とする幼児期がよいと考える。

## 参 考 文 献

1. 青木継稔、藤岡芳実、久保田純子ほか：Wilson 病のマススクリーニングの実施と問題点、小児科、35(9):1079-1091, 1994.
2. 青木継稔、四宮雅子、藤岡芳実ほか：Wilson 病マス・スクリーニング対象疾患検討に関する研究。厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングの評価方法に関する研究（主任研究者：黒田泰弘）」平成四年度研究報告書、p137-178, 1993.
3. Hiyamuta S, Shimizu K, Aoki T : Early diagnosis of Wilson's disease. Lancet 342:56-57, 1993.
4. 四宮雅子：PCFIA 法を用いた血中セルロプラズミン測定によるWilson病のマス・スクリーニングに関する研究。日本小児科学会雑誌、97:1883-1889, 1993.
5. Ravin HA: An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J Lab Clin Med 58:161- 168, 1961.
6. 青木継稔、原まどか、鈴木真理子ほか：Wilson 病の長期管理上の問題点。小児科、33(1) :11-21, 1994.
7. 川越忠信、清水教一、青木継稔ほか：尿中銅排泄からみたWilson病スクリーニング。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（主任研究者：黒田泰弘）」平成四年度研究報告書、p169-170, 1993.



## 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:乳幼児を中心とする Wilson 病スクリーニングのパイロット・スタディを実施中に、生後 8 カ月の Wilson 病男児を発見した。濾紙血の活性型セルロプラスミン値 1.90mg/dl、総蛋白セルロプラスミン値 2.20mg/dl であった。入院精査したが、肝機能に異常なく、肝超音波・CT 検査にも異常がなかった。尿中銅排泄量は、17  $\mu$ g/日、2.2  $\mu$ g/Kg/日および 0.103  $\mu$ g/mg クレアチニンと明らかな上昇と判断できなかった。血清セルロプラスミン値は、活性型 0.87mg/dl、総蛋白セルロプラスミン値 0.95mg/dl、血清銅 10  $\mu$ g /dl であった。肝生検を実施せず、末梢血白血球を用いて遺伝子解析を実施し、Wilson 病遺伝子異常(エクソン 8、2302C の挿入による frame shift)が検出された。家族内検索の結果、9 歳姉が Wilson 病患者、6 歳の妹と両親が保因者であることが判明した。