

乳幼児後半から幼児を中心としたWilson病スクリーニング実施成績

— 3例の発見とスクリーニング適期について —

(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)

青木継稔¹⁾、山口之利¹⁾、清水教一¹⁾、藤井秀樹¹⁾、
中園宏紀¹⁾、鈴木真理子¹⁾、四宮雅子¹⁾、森田嘉一²⁾、
滑原 博²⁾、青木 豊²⁾、橋詰直孝²⁾

要約：乳幼児後半（6ヵ月児以降）から幼児を中心としたWilson病スクリーニング20年間のパイロット・スタディ成績について報告した。24,165名の血液検体について、セルロプラスミンのカット・オフ値15.0 mg/dl に設定し、主に、PCFIA 法およびELISA 法によって実施した。再検者は、27名であり、再検率は、0.112%であった。精査の結果、同胞例を含む3例のWilson病患者児が発見された。発見した1例は、8ヵ月児であり、肝生検による肝銅含量の測定がなされなかったが、低セルロプラスミン血以外、肝機能異常なく、尿中銅排泄の明らかな増加を認めなかった。8ヵ月児例の確定診断は、遺伝子解析によった。他の2例は、肝生検による肝銅含量の著増が確定診断の決め手となった。確定診断の時期および治療開始時期を考慮すれば、Wilson病スクリーニング適期は、3～5歳がよいのではないかと結論した。

見出し語：Wilson病スクリーニング、低セルロプラスミン血、スクリーニング適期

研究目的：Wilson病は、肝硬変・進行性中枢神経障害・Kayser-Fleischer角膜炎および腎障害などを主徴とし、治療開始が遅れると、不幸な転帰をとったり、荒廃して社会復帰が不可能となる重篤な遺伝性銅代謝異常症である。本症は、治療可能であり、早期発見・早期治療による発症予防も可能であるが、症状発現してからの診断・治療開始では、すでに非可逆性臓器障害を有し、軽症例であっても日常生活や社会生活を制限される率が高い。したがって、本症を発症

前にスクリーニングする意義は極めて高い。

厚生省心身障害研究班において、平成5～7年度の3年間は、先天代謝異常・内分泌疾患マススクリーニング用濾紙血を中心に、約12万名年度の3年間は、先天代謝異常・内分泌疾患マススクリーニング用濾紙血を中心に、約12万名の検査が全国10施設にて実施されてきたが、本症患者児の発見に至っていなかった。

平成8年度は、6ヵ月児～学童前半期、主に、幼児を中心としたWilson病スクリーニングを実施した。また、私どもは、1977年以来約20年間にわたって実施してきた成績を加えて報告する。幼児を中心とする本症スクリーニングのパイロッ

1) 東邦大学医学部第2小児科学教室

2) 東邦大学医学部大橋病院臨床検査部

ト・スタディによりすでに、同胞例（2例）を発見して報告してきたが¹⁾、今年度新たに8ヵ月男児例を発見した。

本症マスキングの適期について、確定診断法および治療開始時期を考慮する必要があることを含めて再考察を加えた。

対象および方法：対象は、①東京都区内にて協力の得られた6保健所にて家族の同意の得られた乳幼児、②東京都内私立幼稚園にて、家族の同意の得られた幼児、③東京都O区内の協力の得られた小学校にて家族の同意の得られた学童、④東邦大学医学部附属大橋病院に入院中あるいは外来通院中にて家族の同意の得られた乳幼児・学童、⑤地域の小児科医会所属の家地医家で協力が得られ、家族の同意の得られた乳幼児・学童、などである。20年間累積人数は、24,165名である。

採血方法は、①耳朶採血および②他の検査の必要性のため静脈採血されたことによる。毛細管血、静脈血は、血清分離と濾紙血作製を行い、試料とした。採血後1週間以内に試料の測定を行った。

セルロプラスミン測定は、初期においてはRavin法改良法²⁾、免疫プレート法にて行ったが、最近は、PCFIA法³⁾およびELISA法⁴⁾によった。

結果：(1)スクリーニング成績；表1に示すごとくである。Cut off値は、15.0mg/dlとして判定すると、15mg/dl以下が0.11%であった。(2)15mg/dl以下の示した27名の再検査および再々検査結果；①10-14.9mg/dlの22名中14名を再検し、乳児および1歳児では全例上昇していた（数ヵ月後）。2歳～9歳児の7例中4例の再検を行い、4例ともに12.0-15.0mg/dlの中間値のままであった。②5.0-9.9mg/dlの2名は、1名がネフローゼ症候群児であり、他の1名は、再検にて18.7mg/dlに上昇した。③0-4.9mg/dlであった3名は、いずれもWilson病であった。2名は、すでに報告したが、今回1名が発見された（本例については、本報告書に別報告として記載したので参照いただきたい）。

考察：厚生省心身障害研究の平成4・5年度黒田班の報告書に、筆者らは、Wilson病のスクリーニング適期として3歳児を中心とする幼児期

表1 乳児期後半・幼児および学童のスクリーニング

年齢区分	検査対象数	セルロプラスミン値 (mg/dl)				
		0-4.9	5.0-9.9	10.0-14.9	15.0-19.9	20.0以上
6ヵ月～1歳	4,066	1	0	12	59	3,994
1～2歳	3,758	0	0	3	68	3,687
2～3歳	1,517	0	0	2	11	1,504
3～4歳	7,480	1	1	2	48	7,428
4～5歳	1,815	0	0	0	31	1,784
5～6歳	2,283	1	1	2	15	2,264
6～9歳	3,246	0	0	1	23	3,222
合計 ()%	24,165 (100)	3 (0.012)	2 (0.008)	22 (0.09)	255 (1.06)	23,883 (98.83)

∴セルロプラスミン測定法：免疫比濁法、PCFIA法、ELISA法による。

(1977-1996)

が適当であることを報告してきた⁵⁾。過去20年間に6ヵ月児以上の乳児・幼児を中心とする本症のスクリーニングを筆者らは実施してきた。今年度新たに1例のWilson病症例が発見された。本例は、8ヵ月児であり確定診断するには遺伝子解析が極めて有用であった。過去に発見された2例を加えて、3例の発見となった。生後6ヵ月を過ぎると、生理的な低セルロプラスミン血が消失する。しかし、生後6ヵ月から1歳までの間は、健常児においてパラツキがあり、今回の成績においても10-14.9mg/dlの範囲のものが他の年齢群と比較してやや多く、その後cut off 値以下のもので再検できたもののほとんどが15mg/dl 以上に上昇していた。1歳以降においては、健常児におけるパラツキが少なくなり成人値とほぼ同レベルになる。したがって、cut off 値を15mg/dl とした場合、6ヵ月～1歳までの再検率がやや上昇する。今回対象とした6

ヵ月以降の小児における本症スクリーニングのパイロット・スタディにおいて、再検率が0.11%と極めて低いものであり、特異度および感度ともに大変優れた結果であると考える。

幼児期においては、採血の難かしさはあるが当面希望される家族・説明により同意の得られた幼児を対象に本症をスクリーニングすることが小児の健康施策・保健サービスの一つとして重要であると考える。

結論：6ヵ月児以上の小児を対象に、24,165名の毛細管血・濾紙血を用いてWilson病のスクリーニングを実施した。セルロプラスミン値のcut off 値を15mg/dl とした場合の再検率は、0.11%と極めて低く、3名の本症患者を発見した。新生児期は、生理的に低セルロプラスミン血状態にあり、Wilson病症例の低値に近い値を示すものがあること、Wilson病患者の新生児例の報告がないためWilson病患者が新生児期に低セル

表2 Wilson病マススクリーニング実施時期とその問題点

	新生児期	乳幼児期
1. 測定方法	ELISA法（モノクローナル抗体）確立	ELISA法, PCFIA法確立
2. 試料	濾紙血で可, 郵送可	濾紙血で可, 郵送可
3. 採血手技	簡便であり、現行のマススクリーニング濾紙の使用が可能	新たに採血することおよびインフォームドコンセントを得ること
4. 濾紙血中のセルロプラスミンの安定性に関して	不安定, 2週間以内の検査が必要	不安定, 2週間以内の検査が必要
5. Cut off値	±2SD	15mg/dl以下
6. 血中セルロプラスミン値	低いレベル, 10~20mg/dl	20~40mg/dlと成人値に近い
7. 再検率	1~3%	1%以下
8. 現在までのパイロットスタディ	6万人以上実施し、発見されていない	3~4例発見できている
9. 確定診断法	時間がかかる, セルロプラスミン値の経過を追う必要がある	3歳にて可能と考えられる
10. 治療開始時期	3~5歳の間がよいであろう	3~5歳の間がよいであろう
11. 検査にかかる費用	安価	安価であるが、新たに採血料を設定する必要がある

ロプラスミン血を呈するかどうかなど不明であること、乳児早期においてWilson病を確定診断する困難さ（恐らく、遺伝子解析が唯一であろう）があること、さらに治療開始時期は3歳ぐらいの幼児期からでもよいこと、などの理由から、Wilson病スクリーニング適期は、3～5歳を中心とする幼児期が妥当であると結論した。

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、35:1079-1091, 1994.
2. Ravin HA: An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J Lab Clin Med, 58:161-168-1961.

3. 四宮雅子：PCFIA法を用いた血中セルロプラスミン測定によるWilson病のマス・スクリーニングに関する研究。日本小児科科学会雑誌、97:1883-1889, 1993.
4. Hiyamuta S, Shimizu K, Aoki T : Early diagnosis of Wilson's disease. Lancet, 342:56-57, 1993.
5. 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.



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:乳幼児後半(6 ヶ月児以降)から幼児を中心とした Wilson 病スクリーニング 20 年間のパイロット・スタディ成績について報告した。24,165 名の血液検体について、セルロプラスミンのカット・オフ値 15.0 mg/dl に設定し、主に、PCFIA 法および ELISA 法によって実施した。再検者は、27 名であり、再検率は、0.112%であった。精査の結果、同胞例を含む 3 例の Wilson 病患児が発見された。発見した 1 例は、8 ヶ月児であり、肝生検による肝銅含量の測定がなされなかったか、低セルロプラスミン血以外、肝機能異常なく、尿中銅排泄の明らかな増加を認めなかった。8 ヶ月児例の確定診断は、遺伝子解析によった。他の 2 例は、肝生検による肝銅含量の著増が確定診断の決め手となった。確定診断の時期および治療開始時期を考慮すれば、Wilson 病スクリーニング適期は、3~5 歳がよいのではないかと結論した。