

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・確定診断のあり方に関する研究 —Wilson病を中心として—

(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)

清水教一，山口之利，青木継稔

要約：現在，マススクリーニング・システムの導入が検討されているWilson病を中心に，一次スクリーニングから確定診断までについて検討をおこなった．本症に対するスクリーニング法としては，新生児血中活性型セルロプラスミン測定，乳幼児期血中活性型セルロプラスミン値測定そして尿中セルロプラスミン値測定が挙げられる．この中で，乳幼児期の血中活性型セルロプラスミン値測定を一次スクリーニングに用いるのが良いと考えられた．二次スクリーニングは同様の方法と尿中銅排泄量の測定が有効であると思われた．そして確定診断としては，3歳以降の年長児に関しては，肝銅含量の測定，尿中銅排泄量の測定そして遺伝子解析が用いられるべきであると考えられた．1.5-3歳の年少例においては，尿中銅排泄量の測定は信頼性に乏しく，肝銅含量の測定，あるいは遺伝子解析が良いと思われた．

見出し語：Wilson病マス・スクリーニング，一次スクリーニング，二次スクリーニング，確定診断

〔緒言〕

マススクリーニング・システムを確立する上において，一次スクリーニングから確定診断，さらに治療へと進む一連の流れがよどみなく進むことは，必要不可欠であると言える．その為に，一次スクリーニングの方法のみならず，その後の確定診断法，治療法と開始時期，さらにそこに至るまでの follow up の方略を詳細に検討することが必要となってくる．

Wilson病は，肝硬変・錐体外路症状および Kayser-Fleischer角膜炎を3主徴とする，先天性銅代謝異常症の代表的疾患である．本症は，また治療可能な数少ない遺伝病の一つである．

銅キレート薬による治療法が確立されており，症状が出現する以前に診断，治療を開始すれば発症の予防が可能である．さらに，本症は現在マス・スクリーニングの対象となっている疾患の一部よりも発生頻度が高く，小児期の慢性肝疾患としては最も頻度が高い¹⁾．これらのことから，現在本症のマススクリーニング・システムへの導入が検討されている．

本稿において筆者らは，より効率の良いWilson病マススクリーニング・システムの確立を目的として，一次スクリーニングから二次スクリーニング，さらに確定診断の方法およびその時期などについて検討を行った．

[Wilson病一次スクリーニングの方法]

現在までの種々の研究の結果、以下に示す3種類の方法が、Wilson病一次スクリーニングの方法として検討されている。

1. 新生児血中活性型セルロプラスミン値測定
2. 乳幼児血中活性型セルロプラスミン値測定
3. 尿中活性型セルロプラスミン値測定

いずれも本症における活性型セルロプラスミンの合成障害に注目し、その結果として現れる所見を検出しようとする方法である。しかし、この所見は本症に特異的とは言えない。また、肝臓における活性型セルロプラスミンの合成過程、すなわちセルロプラスミン蛋白と銅との結合およびそれまでの銅輸送の経路、に関しては未だ十分に解明されていない。その為、診断確定のためには他の方法による検索が必要である。

[Wilson病確定診断の為の検査法]

Wilson病の確定診断法を表に示す。ある年齢(5-6歳)以上の本症患者において、尿中銅排泄量の増加は必発であり、かつ特異的である。血中活性型セルロプラスミン値の低下と合わせ、診断を確定することが可能と考える。

肝生検を施行し肝組織中の銅含量の増加を証明することは、現時点において、最も信頼性の高いWilson病の診断法である。正常な肝組織の銅含量は、 $15 \mu\text{g/g wet tissue}$ 以下であるが、本症患者においては $150-200 \mu\text{g/g wet tissue}$ 以上という値を示す²⁾。

Wilson病遺伝子(ATP7B)の構造解析は、最

も新しい本症の確定診断法である。Wilson病の病態・病因はATP7Bより産生される、銅輸送膜蛋白、P-type ATPaseの障害によると考えられる³⁾⁴⁾⁵⁾。よって、ATP7B遺伝子の変異の検索は、いわば原因診断法であり、他の検査結果、臨床症状の程度、患児の年齢などの条件に関わらず、診断を確定することが可能である。

表. Wilson病の確定診断

-
1. 血中活性型セルロプラスミン値低下および尿中銅排泄量増加
 2. 肝銅含量増加
 3. Wilson病遺伝子構造異常
-

[Wilson病確定診断法における問題点]

上記したWilson病の確定診断法も、実際にマススクリーニング・システムとして施行する上においてはいくつかの問題点を有していると考えられる。

1. 血中活性型セルロプラスミン値測定と尿中銅排泄量測定の併用

本法によりWilson病を確定診断することができれば、最も簡便かつ非侵襲的であるといえる。しかし、尿中銅排泄量測定の施行時期が問題となってくる。3-5歳の症例にては、尿中銅排泄増加は必発ではなく、さらにそれよりも若年例においては、ほとんど正常であると考えられている。すなわち、5歳以下の例の診断においては極めて信頼性が乏しいと言える。これに対し、Wilson病の最重症型である劇症型症例

の最年少例は5歳であり⁶⁾、また4歳児においては既に肝硬変が始まっている。本法により確実に診断可能な時期は、理想的な治療開始時期よりも遅いと言わざるを得ない。さらに血中セルロプラスミン測定に関しても、本症患者の約5%に正常例が存在し、これらを検出できない点も問題である。

2. 肝銅含量の測定

本法の最大の問題点は、肝生検の侵襲性である。また、新生児期、乳児期および幼児早期におけるWilson病患者は発見されておらず、これらの年齢における肝銅含量の程度は不明であり、確定診断法としての信頼性は確立されていない。

3. 遺伝子解析

日本人Wilson病患者において比較的頻度の高い遺伝子異常が認められているが、本症におけるATP7B遺伝子の異常には、いくつかのcommonな変異と多くのrareな変異が存在すると想像されている⁷⁾。その為Wilson病の遺伝子診断には、現在かなりの手間とコストがかかる。

現在までの報告および自検例すべてにおいて、ATP7B遺伝子cDNAのtranslated regionに変異が同定されている。しかし、他の部位の異常によりWilson病を発症している症例が存在しないと断定するには未だ情報および検討症例数が十分でないと考えられる。遺伝子解析にてATP7B cDNA上に明らかな変異が同定されれば他の情報の如何に関わらず本症と確定診断で

きるが、遺伝子異常が認められない症例においてWilson病を完全に否定することは、現時点においては難しいと考える。

[Wilson病一次スクリーニングから確定診断までの方略] (図)

前記した種々の条件を考慮し、現時点におけるWilson病一次スクリーニングから確定診断までのprotocolを作成した。一次スクリーニングは乳幼児期、6か月から5-6歳頃までに濾紙血を用いて血中活性型セルロプラスミン値を測定する方法が良いと考える。この検査の陽性例に対して、二次スクリーニングとして一次スクリーニングと同じ検査あるいは年齢によっては尿中銅値の定量も有効であると思われる。

確定診断は、その年齢により方略が若干異なる。3歳以降の比較的年長例に関しては、尿中銅排泄量の測定を行い、高値を示せばWilson病と診断可能である。この値が正常値および境界領域の症例に関しては、肝銅含量の測定あるいは遺伝子解析を施行し診断を確定する。1.5-3歳児には、肝銅含量の測定あるいは遺伝子解析を施行するのが良いと考える。さらに1.5歳未満の症例を確定診断する場合は、遺伝子解析が最も信頼性が高いと思われる。

[治療開始時期から見たスクリーニング施行時期]

発症前Wilson病症例に対し、いつ治療を開始するのが理想的であるか、という問題に関しては、未だ明確な解答は存在しないと言える。しかし、本症の全国調査などを含めた種々の研

究の結果，あるいは年少例に対する検討の結果などより筆者らは，3歳頃に一次スクリーニングを行い，そこから1年以内に確定診断し，遅くとも4-5歳頃よりは治療を開始することが良いと考えている。

327-337

5) Tanzi RE et al. Nature Genet. 1993; 5: 344-350

6) 青木継稔他. 小児内科. 1991; 23:1893-1898.

7) Houwen RHJ et al. J Med Genet. 1995; 32: 480-482

一次スクリーニング

- i) 乳幼児期血中活性型セルロプラスミン値測定 (濾紙血)
(尿中活性型セルロプラスミン値測定)



二次スクリーニング

- i) 血中活性型セルロプラスミン値測定
(尿中活性型セルロプラスミン値測定)
- ii) 尿中銅排泄量測定



確定診断

1. 3歳以降

- i) 肝銅含量測定 and/or 胆汁中銅排泄量測定
- ii) 尿中銅含量測定
- iii) 遺伝子解析

2. 1.5~3歳未満

- i) 肝銅含量測定
 - ii) 遺伝子解析
-

図. Wilson病における一次スクリーニングから確定診断までの方略

文献

1) Danks DM. In Metabolic Basis of inherited Disease. pp1411-1431, McGraw-Hill, 1989

2) 青木継稔. Wilson病, 星和書店, 1984

3) Yamaguchi Y et al. Biochem Biophys Res Commun. 1993; 197: 271-277

4) Bull PC et al. Nature Genet. 1993; 5:



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:現在,マススクリーニング・システムの導入が検討されている Wilson 病を中心に,一次スクリーニングから確定診断までについて検討をおこなった.本症に対するスクリーニング法としては,新生児血中活性型セルロプラスミン測定,乳幼児期血中活性型セルロプラスミン値測定そして尿中セルロプラスミン値測定が挙げられる.この中で,乳幼児期の血中活性型セルロプラスミン値測定を一次スクリーニングに用いるのが良いと考えられた.二次スクリーニングは同様の方法と尿中銅排泄量の測定が有効であると思われた.そして確定診断としては,3歳以降の年長児に関しては,肝銅含量の測定,尿中銅排泄量の測定そして遺伝子解析が用いられるべきであると考えられた.1.5-3歳の年少例においては,尿中銅排泄量の測定は信頼性に乏しく,肝銅含量の測定,あるいは遺伝子解析が良いと思われた.