

## 尿中セルロプラスミン測定による Wilson 病のスクリーニング —学童における検討—

(分担研究：新しい対象疾患に関する研究)

北川照男<sup>1)</sup>、鈴木 健<sup>1)</sup>、笹島 薫<sup>1)</sup>、大和田 操<sup>2)</sup>

**【要 約】** 東京地区在住の小学校1年生 15,977人から集めた早朝尿を用いて、ヒト・セルロプラスミン (CP) モノクローナル抗体を使用したELISA法により尿中CPを測定した結果、その平均値は154.4 ng/mg creatinineで、50~300ng/mg crに分布することを明らかにした。これに対して学童期に発症した肝型、肝神経型 Wilson 病4例の尿中CP値は測定感度以下であり、本法は Wilson 病スクリーニングに有用と結論された。しかし、本症の数%を占める血中CP存在型の Wilson 病の発見については更なる検討を要することも示された。

**【見出し語】** Wilson 病、尿中セルロプラスミン (CP)、CPモノクローナル抗体、ELISA法、PPD法

### 【研究目的】

Wilson 病の早期発見のためのスクリーニング方法を検討する目的で、我々はこれまでに濾紙血や尿を用いたセルロプラスミン (CP) 測定について検討してきたが<sup>1)~3)</sup>、昨年度は、尿中のCP測定が本症のスクリーニング方法として使用可能なことを報告した。そこで本年度は、事前

に許可が得られた小学校1年生の早朝尿を材料として、健常小児の尿中CP濃度の分布を検討した。また、青年期になって発症した Wilson 病患者を経験したので、この症例の血清と尿の分析を行い、尿CP測定によるスクリーニングの限界についても検討した。

---

1) 東京都予防医学協会 (Tokyo Metropolitan Health Servis Association)

2) 駿河台日本大学病院小児科 (Dept. of Pediatrics, Nihon Univ. Surugadai Hospital)

## 【材料と方法】

東京都の一部の地区の予め同意が得られた小学校において、所謂、学校検尿のために集められた早朝尿を材料とした。また、Wilson病患者4例の濾紙血、血清、尿を陽性対照として使用し、27歳で本症と診断された1男性から得られた血液、尿も使用した。

### 1) 尿中CP測定法

ヒトCPモノクローナル抗体を使用したELISA法(図1)により尿CPを測定した。分析は、採尿当日に行うか、あるいは採尿6時間以内に4℃に保存して、翌日に行った。また、これまでに得られた尿CPの分布から設定した-2.5SD値、即ち12.5 μg/ml以下を示した検体については、同一検体を用

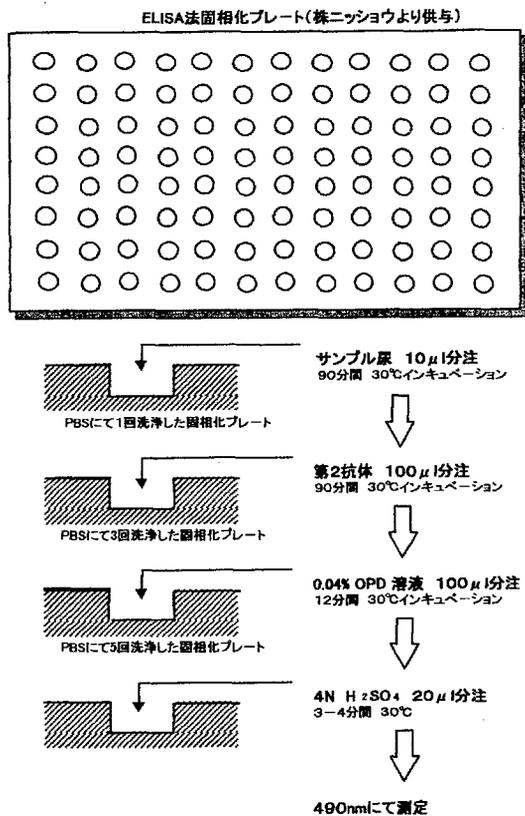


図1 方法

いて翌日に再度測定し、2回目の検査でも異常が認められた場合には、再採尿を依頼した。

### 2) 血清CP測定法

上述のELISA法およびp-フェニレンジアミン(PPD)を基質としたcopper oxidase活性測定法を用いて血清CPを測定した。

## 【結果】

### 1) 小学校1年生における尿CP測定結果

1997年度に東京都の一部の地区で行った小学校1年生の早朝尿CP測定結果を図2に示す。15,977件の尿CP測定時の実測値の平均±1標準偏差値は154.4±35.9ng/mlであった。また、87件が第1回の測定時に-2.5SDに相当する12.5ng/mlを示してい

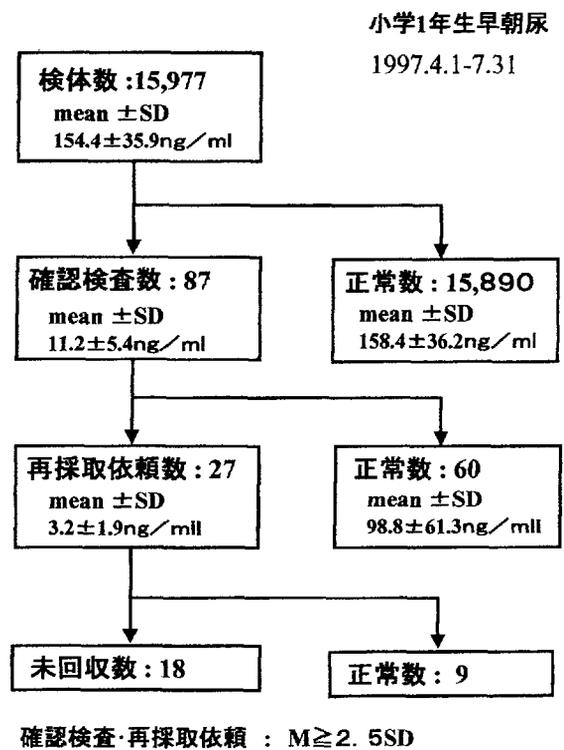


図2 尿中CP測定結果

たため、4°Cに保存した同一検体で再度CP測定を行った。その結果、60例ではその平均値が98.8ng/mlを示し、正常と判定したが、残る27例では再検査においても低値を示し（その平均は3.2ng/ml）たため、再度採尿を依頼した。27例中9例が再検査に応じてくれたが、その結果、全例が正常と判定された。

また、15,977件の初回検査では同時にクレアチニンを測定し、尿CPのクレアチニン比を算定したが、その分布は図3のようであり、平均±ISD値は154.4±35.9ng/mg Cr.であった。今回のpilot studyにおいては本症患者は発見されなかった。

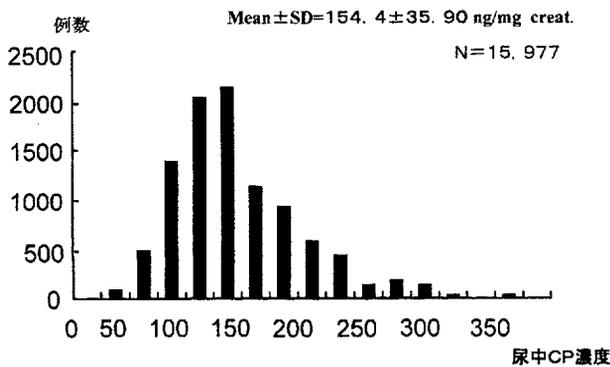


図3 小学生一年生尿中CPヒストグラム

## 2) Wilson病の遅発例についての検討

本症例(K.M)は27歳の男性で、1997年12月に16歳の妹が吐血を主訴に救命救急センターに入院した際、家族検索で肝機能異常を指摘された。腹部超音波検査で肝硬変を、食道造影で静脈瘤を認め、小児科に相談があったために本症を疑い諸検査を行った。本症例の血清、尿CP値はおよび尿中銅排泄、4例のWilson病患者および20例の健康成人における測定結果を表に示す。

表 患者MKにおける測定結果

	血清CP値 Holo-CP*	PPD法**	尿CP値*** (Holo-Cp)	尿中銅 <sup>☆</sup> 排泄
K.M.	8.6	0.178	67.3	405
患者	1.5	0.08	4.5	703
成人	29.5	0.510	106.5	7.5

\* mg/dl \*\* : OD<sup>590</sup> \*\*\* : ng/mg Cr.

☆ : μg/mg Cr.

また、本例の尿CP値、尿中銅、濾紙血および血清中のHolo-CP値をWilson病患者、健康成人の値と比較すると図4のようになる。即ち、本例の尿中銅排泄は健康成人に比べ著しく高値であったが、学童期発症の典型的なWilson病患者に比べるとやや低値であった。一方、尿中CP値は、健康成人の測定値の-1SD値に相当しており、4例の患者に比べると明らかに高値であった。また血清および濾紙血中Holo CP値（ヒトCPモノクローナル抗体を用いたELISA法による測定値）も、典型例4例に比べると明らかに高かったが、健康成人の-1SD値よりも低値を示していた。

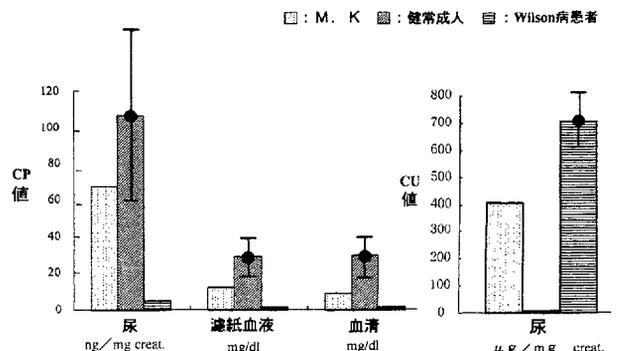


図4 症例M.K・健康成人・ウィルソン病患者の尿中、血液中CP値および尿中CU値

この症例は、D-ペニシラミン負荷による尿中銅の著しい排泄増加、および角膜の Kayser-Fleischer 輪の存在を認め、Wilson 病と診断された。

#### 【考 察】

健常人の尿中にはヒト CP モノクローナル抗体と反応する物質が存在し、Wilson 病患者にはそれが認められないことについて我々が初めて報告したのは 1994 年であり、その後、この物質を“尿中 CP”と仮称して、その性質の検討を行ってきたが<sup>1), 3)</sup>、本年度は小学校 1 年生を対象としてその分布を多数の検体を用いて明らかにした。

また、典型的な Wilson 病患者においては、本法を用いた尿中 CP は測定感度以下になることも、これまでに報告してきたが、今回、27 歳になって初めて本症と診断された 1 男性例の分析を行った結果、本例の尿中には有意の CP が存在することを見出した。この症例には本症に認められるような神経症状は全く認められないが、20 歳時に会社の健診でトランスアミナーゼの上昇を指摘され、某大学病院内科で肝生検の結果肝硬変を指摘されたものの本症の診断には至らなかったとの経緯が存在している。本例の血清 CP 値は PPD 法を用いても、ELISA 法を用いても健常成人の平均値に比べて明らかに低下していたが、Wilson 病の典型例に比べると明らかに高値であった。従来<sup>2)</sup>の報告でも、本症の数%では血清

CP 値が低いながら認められることが報告されており、本例もそのような例であると考えられるが、軽症例の尿中 CP についてはこれまで検討されていない。

今回、非定型例における血中、尿中 CP 値を検討する機会が得られたことは、尿中 CP モノクローナル抗体反応物質の起源の検討に有用な手がかりを与えてくれるものと考えられる。また、尿中 CP 測定による本症のスクリーニングでは、非定型例は見逃されるであろうが、典型的な本症では尿中 CP 値は著しく低下しており、しかも本症の大部分は学童期までに発症すると考えられるため、尿 CP 測定による Wilson 病のスクリーニングは、まず行うべき方法と結論される。

#### 【文 献】

- 1) 大和田 操, ほか: Wilson 病のマス・スクリーニングに関する研究 (第 2 報) —尿中セルロプラスミンを中心に. 日本先天代謝異常学会雑誌. 11; 122, 1995
- 2) 北川照男, ほか: 尿中セルロプラスミン測定による Wilson 病スクリーニングの研究. 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」班, 平成 7 年度研究報告書. pp22~24, 1996
- 3) 大和田 操, ほか: Wilson 病のマス・スクリーニング. 東京都予防医学協会年報第 25 号. pp171~174, 1997



## 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】東京地区在住の小学校1年生15,977人から集めた早朝尿を用いて、ヒト・セルロプラスミン(CP)モノクローナル抗体を使用したELISA法により尿中CPを測定した結果、その平均値は154.4ng/mg creatinineで、50~300ng/mg crに分布することを明らかにした。これに対して学童期に発症した肝型、肝神経型Wilson病4例の尿中CP値は測定感度以下であり、本法はWilson病スクリーニングに有用と結論された。しかし、本症の数%を占める血中CP存在型のWilson病の発見については更なる検討を要することも示された。