

マススクリーニングで発見されたウィルソン病症例

(分担研究：新しい対象疾患に関する研究)

菊池信行¹⁾、木下洋子²⁾、山上裕次²⁾、森雄一²⁾、春木英一³⁾

要約 1997年1月にウィルソン病のスクリーニングを目的をして3~5歳の幼稚園児446名を対象に血中・尿中の活性型セルロプラスミン(CP)測定を実施した。1名(5歳男児)の血中・尿中CP値が極めて低い園児を発見した。肝機能異常、尿中銅排泄過剰は認めなかったが、D-ペニシラミン負荷試験にて尿中銅排泄の過剰反応を認めた。ATP7B遺伝子解析にて2659delGおよびD1296N変異を認め、家族解析の結果よりcompound heterozygoteの発症前型ウィルソン病と診断した。治療として銅吸収阻害を目的とした亜鉛投与を開始した。治療9カ月後の時点まで肝機能異常、副作用は認めず、尿中銅排泄の減少を認めている。幼児期の尿中セルロプラスミン測定によるウィルソン病のマススクリーニングは早期発見・早期治療に有用であると考えられた。

見出し語：マススクリーニング、ウィルソン病、活性型セルロプラスミン、遺伝子診断

スクリーニング方法・結果：対象は1997年1月に神奈川県幼稚園協会の協力により、ウィルソン病のスクリーニングに保護者の同意が文書にて得られた4幼稚園の園児(2-5歳)計446名である。血液は耳朶より採血し、尿検体は早朝尿を採取した。幼稚園児の血中CP値、尿中CP値はそれぞれ $22.34 \pm 5.48 \text{mg/dl}$ (mean \pm SD)、 $185.84 \pm 131.93 \text{ng/mg} \cdot \text{Cr}$ であった。方法および結果の詳細は昨年度の本研究班報

告書に報告した¹⁾。うち1名が血中および尿中CP値が異常低値を呈した。

症例：5歳男児。家族歴に血族結婚はない。既往歴として8カ月時にHirshsprung氏病の手術歴あり。ウィルソン病のマススクリーニングにて血中CP値、尿中CP値の低値を指摘され、精査目的にて横浜市立大学小児科を受診した。受診時、発育・精神運動発達は正常で、神経学的異常は認めなかった。検査上も肝機能正常、尿中銅排泄

1)横浜市立大学小児科、2)神奈川県立予防医学協会、3)神奈川リハビリテーション病院

量も正常範囲内であった。精査時の検査所見を表1に示す。

銅蓄積評価のために、ウィルソン病治療薬のキレート剤であるD-ペニシラミン負荷試験を実施した。負荷試験は20mg/kgのD-ペニシラミンを1日3回食間に3日間投与し、投与前後での尿中銅排泄量を比較検討した。負荷試験後、尿中銅排泄量は20~25 $\mu\text{g}/\text{日}$ より、約10倍の250 $\mu\text{g}/\text{日}$ まで増加した(表2)。この年齢でのペニシラミン負荷試験の正常値は存在しないが、尿中銅排泄量の著明な上昇は銅蓄積を反映していると考えられた。このため、発症前タイプのウィルソン病を疑い、遺伝子解析を実施した。

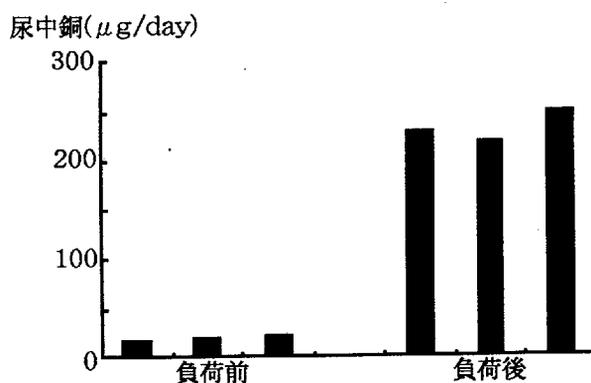
遺伝子解析:ウィルソン病の責任遺伝子であるATP7Bの遺伝子解析をdirect sequencingにて実施し、患児に日本人ウィルソン患者で認められるexon 11の2659delG、およびexon 18のD1296N変異が認められた。さらに患児の両親のATP7B遺伝子検索した結果、父親に2659delGを母親にD1296Nの変異を認め患児はcompound heterozygoteのウィルソン病と診断した。

治療経過:治療前の1日銅排泄量が、連続蓄尿にて平均1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とキレート薬の減量の目安とされる値であったことと、抗核抗体が40倍と陽性であったために銅キレート剤は使用せず、Brewerらの報告²⁾を参考に腸管での銅吸収阻害を目的に亜鉛による治療を開始した。治療後9カ月を経過したが、肝機能異常、副作用は認めておらず、1

表1 精査時検査所見

GOT	30IU/ml
GPT	14IU/ml
LDH	501IU/ml
血清銅	14 $\mu\text{g}/\text{dl}$
活性型CP	0.6mg/dl
総CP	6.0mg/dl
尿中活性型CP	16.5ng/mg-Cr
尿中銅排泄量	15.7~25.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.79~1.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)

図1 ペニシラミン負荷試験



日尿中銅排泄量は12.5 μg と減少している。考察:ウィルソン病は早期発見・早期治療により発症予防が可能な数少ない代謝性疾患である。従来、ウィルソン病の確定診断はCP低値のほか、尿中銅排泄増加、肝銅含有量増加等にてなされてきたが、本症例の様に乳幼児期に偶然スクリーニングで発見されたウィルソン病患児の尿中銅排泄量は正常なものも多く^{3,4)}、確定診断は遺伝子診断によってなされている。しかし、ATP7Bの変異は少なくとも40種類以上が報告されており、すべての変異を検討する

のは検査の手間と費用のため、多数例で実施することは困難である。今後、スクリーニングにより多くの低 CP 血症の幼児が発見された場合、遺伝子診断以外にペニシラミン負荷試験⁵⁾の基準値の作成や ATP7B 蛋白の活性の測定系⁶⁾の開発などによる他の診断基準が必要になる可能性がある。本症例は上述のように亜鉛による治療を開始したが、銅過剰排泄を認めない発症前型ウィルソン病の治療指針はなく、今後このような症例の蓄積により発症前型に対する治療法が確立されることが望まれる。

稿を終えるにあたり ATP7B 遺伝子の解析をしていただいた札幌市衛生研究所 山口昭弘先生に深謝致します。

文献

- 1) 春木栄一、他：厚生省心身障害研究「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」平成8年度研究報告書,p142,1997
- 2) Brewer GJ et al. : Prog Clin Biol Res 380:129,1993
- 3) 大浦敏博、他：厚生省心身障害研究「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」平成8年度研究報告書,p155,1997
- 4) 青木継稔、他：厚生省心身障害研究「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」平成8年度研究報告書,p173,1997
- 5) Martins da Costa C et al.; Hepatology15:609,1992
- 6) Shah AB et al. : Am J Hum Genet 61:317,1997

Abstract

A Case of Wilson Disease Found in Mass Screening

Kikuchi N¹⁾, Kinoshita Y²⁾, Yamagami Y²⁾, Mori Y²⁾, Haruki E³⁾

Holoceruloplasmin concentrations in urine samples and dry blood samples on filter papers from 446 children of 2-5 years of age were measured by the ELISA method. One child showed extremely low values of ceruloplasmin in both blood (0.6mg/dl) and urine (16.5ng/mg-Cr) sample. This child was a 5 year-old boy, and found to have no clinical symptoms and signs of Wilson disease. The liver function tests revealed normal. Urinary copper excretion was determined to be 25µg per day, which was within the normal limits. The D-penicillamin loading test indicated the increase of urinary copper excretion from 25 to 250µg per day. Direct analysis of ATP7B gene showed that he was a compound heterozygote having 2659delG/D1296N mutation.

In conclusions, the mass screening of Wilson disease, a detection system of blood and urine holoceruloplasmin, for children was useful for finding the presymptomatic patients and may be valuable for the early start of therapy.



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 1997年1月にウィルソン病のスクリーニングを目的として3~5歳の幼稚園児446名を対象に血中・尿中の活性型セルロプラスミン(CP)測定を実施した。1名(5歳男児)の血中・尿中CP値が極めて低い園児を発見した。肝機能異常、尿中銅排泄過剰は認めなかったが、D-ペニシラミン負荷試験にて尿中銅排泄の過剰反応を認めた。ATP7B遺伝子解析にて2659delGおよびD1296N変異を認め、家族解析の結果よりcompound heterozygoteの発症前型ウィルソン病と診断した。治療として銅吸収阻害を目的とした亜鉛投与を開始した。治療9カ月後の時点まで肝機能異常、副作用は認めず、尿中銅排泄の減少を認めている。幼児期の尿中セルロプラスミン測定によるウィルソン病のマススクリーニングは早期発見・早期治療に有用であると考えられた。