

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

ウィルソン病マスキングのための方略

研究要旨

Wilson病マスキングを実施するために、3歳児を中心とする1～7歳の幼児を対象に全国9施設においてパイロットスタディを実施した。検体は、濾紙血を中心とする採血検体および新鮮尿のいずれかを核施設の判断にて採集した。採血検体約6万名の検査にて、5例のWilson病患者を発見でき、採尿検体約5万名の検査にて2例の本症患者を発見した。本症の幼児期におけるスクリーニングの有用性を示すことができた。

研究協力者

青木継稔、清水教一、山口之利、坂本真理子
(東邦大学医学部第2小児科)

目標は3年間に約10万検体とした。また、新生児濾紙血については従来のパイロット・スタディ成績を用いて集計した。

研究目的

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるWilson病は、肝硬変・Kayser-Fleischer角膜輪および錐体外路症状を三主徴とする常染色体劣性疾患である。治療開始が遅れたり、進行例の場合、不幸な転帰をとる例が少なくなく、社会復帰困難例も多い。本症のわが国における発症頻度は、出生約3～4.5万人に1人とされ、現行新生児マスキング対象疾患であるフェニルケトン尿症の約2.0～2.5倍の頻度である。本症には、銅キレート薬内服療法が極めて有効であり治療および発症予防が可能である。また、本症は約95～97.5%の症例に低セルロプラスミン血症（低Cp血症）を示すため、血中あるいは尿中のCpを測定することにより、スクリーニングする方法が開発されている。

本症をスクリーニングするための問題点として、スクリーニングする時期（適期）がいつか、採血で行うかあるいは採尿で行うか、の2つの点が重要である。平成10(1998)年～平成12(2000)年の3年間に於いて本症スクリーニング導入のための結論を出すべく研究を開始した。

研究方法

全国9施設（札幌、秋田、仙台、東京、神奈川、名古屋、福井、徳島、熊本）において、1～7歳児を中心にパイロット・スタディを実施する。測定項目は、活性型Cp測定あるいはCp測定のいずれかとし、活性型Cp測定は抗活性型モノクローナル抗体を用いたキット（出光-ニッショー）、Cp測定は従来のポリクローナル抗体によるものでも可とした。試料は、採血（濾紙血）による場合と、新鮮尿による場合とした。パイロット・スタディの

研究結果

(1) 新生児濾紙血（現行マスキング用濾紙血による）を用いたパイロット・スタディ：

過去3年間の約165,000名の新生児濾紙血の検査にて、患者は1例も発見されなかった。ただし、幼児期に発見されたWilson病症例3例について、新生児期の保存濾紙血を用いたCp測定値は、2例がカットオフ値以下であったが、1例はカットオフ値より高かったとの報告があった。さらに、新生児期は健常児であっても生理的に、低Cp値あるいは低活性型Cp値状態にあり、Wilson病患者の低Cpあるいは低活性型Cp血症との区別が困難であるとの結論が出された。

(2) 3歳児を中心とした生後6か月児から満7歳児におけるパイロット・スタディ：

血液を用いる場合の成績：

濾紙血、採血全血あるいは血清を用いた本症のパイロット・スタディは、全国9施設において約6万名が蓄積された。患児の発見は、同胞1組を含めて、5例が発見された。5例は、生後8か月～6歳の間に分布し、いずれも遺伝子解析の結果、本症であることが確認された。ただし、採血に対する困難な問題が多く指摘されており、誰が採血するか、採血料の設定が必要であること、両親に対する説明と同意を文書にていただくために病気に対する認識の低さが目立つため協力が得られにくいこと、などであった。幼児期を中心とする採血による本症のマスキングを構築する（システムを作りあげる）ための方略として、市町村保健センターにて採血する方法と地域の小児科医会の病院・開業医のところで採血する方法のいずれかがよいと考えられ、各研究協力者の個人的努

力によりシステム構築がなされて実施された。

新鮮尿を用いる場合の成績および基礎的検討：

新鮮尿を用いる検討は、数施設において実施された。幼児および小学1年生の学童検尿にて採尿された新鮮尿（冷蔵庫4 保存7日間以内を含む）を用いたパイロット・スタディは約5万名に実施され2名の患者が発見された。基礎的検討として、尿を用いるCp測定上の問題点は、i) 尿中Cpの劣化速度が早く新鮮尿（凍結保存不可）を用いる必要があること、ii) カットオフ値の設定により陽性率・再検率が極めて高くなる可能性があること、iii) 約5%前後の患者見逃し例（これは血液を用いてもほぼ同じ頻度と推定される）が存在すること、iv) 3歳児検尿あるいは小学1年生学童検尿のいずれかで行う、などが指摘された。

考察

Wilson病は、発症予防および治療可能な先天性銅代謝異常症である。しかし、本症の早期発見・早期診断が比較的困難なことが多く、発見された時には進行例であり、すでに非可逆性臓器障害をきたしている例が比較的多い。したがって、社会復帰が困難であったり、日常生活あるいは社会生活に支障をきたすことが多い。また、劇症肝炎などにより死の転帰をとる例が5~7%存在する。本症症例の約95~97%は血中Cp値が低値を示す。また、尿中Cp値も極めて低いことが報告されている。本症は血中あるいは尿中Cp値を測定することによりスクリーニング可能である。冒頭に述べたごとく、過去3年間あるいはそれ以上の期間、現行の新生児マススクリーニング濾紙血を用いて全国約10施設のパイロット・スタディにて症例の発見に至らなかった。その理由は、新生児期は健常児であっても生理的低Cp血状態にあるためにWilson病患者と区別することが困難であること、Wilson病患者の新生児期例の報告が世界的になく、新生児期に低Cp血状態（生理的低Cp血状態よりもさらに低値）を示すかどうか不明であること、などが挙げられて、本症を現行の新生児濾紙血によるマススクリーニングは困難ではないか、という結論に達した。

Wilson病マススクリーニング適期は、現在、

劇症肝炎の最年少発症例が5歳11か月児であること、肝硬変が成立しない7歳以前、神経症状がほとんど出現しない7歳以前、尿中銅排泄増加が出現する3歳以降、などが議論されている。筆者としては、本症の治療開始年齢が3~5歳の間が適当と考えること、尿中銅の増加し始める3歳以降が適当であろうと推定し、3~5歳を適期と考えている。本年（平成10）度から3年間は、3歳を中心とした1~7歳の間の年月齢にてパイロット・スタディを実施することにした。血液（含血清）および尿のいずれかを検体として、各研究協力施設において検体収集のためのシステムの構築をも併せてお願いした。幸いにも、幼児期を中心とした採血による検査蓄積が約6万名にて5例の患者の発見があり、尿検査蓄積が約5万名にて2例の患者の発見が報告された。

本症マススクリーニングは、再検率、検査技術上の問題等を考慮すると、3歳児を中心とした採血（血液）による低Cp（低活性Cp）血を指標とするのが最適であるが、採血上の問題（どこで、誰が採血するか）があると同時に、地域の小児科医協力による採血の場合の採血費用を考慮しなければならない。したがって、説明と同意を得ることも重要であり、スクリーニング受診率の低下が避けられないし任意制となろう。一方、3歳あるいは小学1年生の採尿は、採血という困難さを避けることができるが、カットオフ値の設定が難しく再検率が極めて上昇する。また、新鮮尿を用いる検査であり、検体の運搬方法や取り扱いに十分な知識の普及と徹底が必要であると推定する。

今研究期間中に、血液を用いるか、尿を用いるか、の結論を出す予定である。

結論

Wilson病をマススクリーニングすることは極めて有用である。本症のマススクリーニング適期は、3~5歳が最もよいと推定する。低Cp血状態あるいは尿中へのCp排泄の著明低値を指標として検査を行うが、血液によるスクリーニングか、尿によるスクリーニングか、について今後数年間の検討を終えて結論を出す。