

分担研究：効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究

1～6歳児を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討

研究要旨

昨年度に引き続き宮城県小児科医会の協力を得て1～6歳児を対象としたウイルソン病のスクリーニングを実施した。3ヵ月間に1601名の濾紙血中のセルロプラスミン値を測定したところ2名が陽性であったが、再検査では正常化し精密検査対象者は得られなかった。3年間で総計6864名のスクリーニングを実施し2名の患者が発見された。乳幼児を対象とした本症スクリーニングは有用であり早期実現が望まれる。

平成8年度に発見された2症例の経過：症例598は2歳11ヵ月より亜鉛療法（35mg/日）を行ったが肝機能は正常、1日尿中銅排泄量は10mg/日以下でありコントロールは良好である。発症前ウイルソン病に対する亜鉛投与は有効であると考えられた。症例1882は発見当初より軽度肝機能障害が認められていたため3歳4ヵ月よりD-ペニシラミン療法（15～20mg/kg）を開始した。現在もGPTは35～55と軽度上昇、休薬中の1日尿中銅排泄量も63mg/日と増加、抗核抗体も陽性化しており慎重に経過を観察している。

研究協力者

大浦敏博（東北大学大学院医学系研究科
小児医学講座小児病態学分野）
白石広行（宮城県保健環境センター微生物部）
多田啓也（NTT東北病院）

CP測定はニッショー（株）の作成したCP測定キットを用い、濃度は全血表示で表わした。下位3パーセント以下以下の検体については同じ濾紙血を用いて再測定を行ない、再検でも低値であった検体について再採血を依頼した。

研究目的

ウイルソン病はD-ペニシラミンやトリエンチンなどのキレート剤により治療可能であり、早期より治療された者の予後は良好である。しかし、劇症肝炎や、肝硬変で発見され予後不良の経過を取るものも少なくない。我々は本症を発症前に発見するためのスクリーニングシステムの開発を目指し、1～6歳児を対象とした血中セルロプラスミン値を指標とするパイロットスクリーニングを行ったので報告する。また、平成8年度に発見されたウイルソン病患者についてもその治療経過を報告する。

研究方法

宮城県小児科医会の会員全員（180名）にウイルソン病マススクリーニング実施にあたり協力依頼を行い、72名より回答を得た。そのうち賛同を得られた58名の会員に検査に当たっての説明書、同意書、濾紙、返信用封筒、切手、ポスターを発送した。対象は何らかの理由で上記医療機関を受診し採血の機会があった乳幼児とし、採血の際に余った血液を1滴濾紙に滴下して採取した。検査を行なうにあたっては保護者に説明を行ない、同意書に署名をお願いし、承諾が得られた者のみについてセルロプラスミン（CP）測定を行なった。

研究結果

1)平成10年度の結果

約3ヵ月間スクリーニングを実施し、1601名の濾紙血中のCPを測定した。2名が陽性となったが、再採血では正常化し精密検査対象者は得られなかった。平成8年度からの総計では6864名の検査を行い2名の患者を発見したことになる。

2)スクリーニングで発見された患者の経過

症例598（男児）：平成7年1月2日、2620gで出生。第1子。家族歴に特記すべきことなし。4歳1ヵ月現在体重14.5kg、身長99.2cmで発達発育は正常である。肝銅含量の測定では162mg/g wet tissueと軽度の増加にとどまっていた。ウイルソン病遺伝子の解析ではA803T変異と2871C欠失を持つ複合ヘテロ接合体であった。治療開始前より血中CP、銅の低値以外は検査上異常なく、臨床的にも特記すべきことはなかった為4ヶ月間D-ペニシラミンを投与した後亜鉛の投与に変更した。剤形は硫酸亜鉛末を用い亜鉛として35mg/日の量で投与を行った。その後も肝機能は正常、血中銅は6～7mg/dl、1日尿中銅排泄量は10mg以下でありコントロールは良好である。

症例1882（女児）：平成5年10月27日、2790gで出生。初診時（3才1ヵ月）発達発育は正常であっ

たが、すでにGOT、GPTの軽度上昇が見られていた。肝銅含量は1170mg/g wet tissueと著増していた。遺伝子解析ではR778LとG1035V変異の複合ヘテロ接合体でありウイルソン病と診断された。患児は発熱時にGPTが200台に上昇するなど既に肝障害を認めていたためペニシラミン20mg/kg投与を開始した。5歳4ヶ月現在体重16kg、身長104cmと理学的には問題ないがトランスアミナーゼは35~55と上昇、休薬中の尿中銅排泄量も63mg(4mg/kg)/日と高値である為ペニシラミンの増量も考慮中である。また、抗核抗体も陽性化しており慎重に経過を観察している。

考察

我々は1~6歳児を対象としたウイルソン病マススクリーニングを平成8年度から現在まで3年間実施した。合計6864名の血中セルロプラスミン値を測定し2名の患者を発見することが出来た。このようにウイルソン病のマススクリーニングは患者の早

期発見に有用である。スクリーニングの時期は1歳以降6歳までが適当と考えられ、1歳6ヶ月健診や、3歳児健診にあわせて実施するのが望ましいと考えられる。

ウイルソン病の治療には従来キレート剤が用いられてきた。しかし、ペニシラミンには多くの副作用が知られており、その為服薬を中止せざるを得ない症例も少なからず存在している。今回我々は発症前ウイルソン病患者に対して亜鉛療法を行った。亜鉛は腸管粘膜でのメタロチオネインを誘導し銅の吸収を疎外することが知られている。また、重篤な副作用も皆無であるため本例の如く発症前の症例には亜鉛投与が有用であると考えられる。

結論

濾紙血中セルロプラスミンを指標とした1~6歳児を対象とするウイルソン病のマススクリーニングは本症の早期発見に有用であった。今後可及的早期に実施されるのが望ましいと考えられる。