

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

徳島県における乳幼児ウィルソン病任意スクリーニング検査成績

研究要旨

1993年から徳島県および香川県で現行新生児マス・スクリーニングシステムにおいて新生児を対象としたウィルソン病マス・スクリーニングを実施してきたが、患児を見いだすことはできなかった。そこで1998年1月より徳島県において徳島県小児科医会の協力のもと希望者を対象とした乳幼児ウィルソン病スクリーニング検査を実施した。1999年1月までに674名の希望者に対してスクリーニング検査を行ったが、このうちカットオフ値以下の要再検査者は23名で、20名に対して再採血検査が行われ、5名が精密検査となった。この5名のうち2名は正常、1名は常染色体優性遺伝の低セルロプラスミン血症もしくはウィルソン病の保因者と考えられた。1名は現在低年齢であり、今後も経過観察を行っていくことが必要と考えられた。残りの1名は肝機能障害が認められたが、その改善とともにセルロプラスミン濃度、血中銅濃度とも正常化し、肝機能障害による一時的な低セルロプラスミン血症と考えられた。これまでの検討で現在のシステムでは、再検査率が高いことと受検者が少ないことが問題点として考えられ、今後カットオフ値の見直しを行うとともに検査に関する啓蒙を十分に行うことが必要である。

研究協力者

伊藤道徳，山本千鶴子，黒田泰弘

(徳島大学医学部小児科)

松原育美

(徳島県保健環境センター)

研究目的

ウィルソン病は放置されれば肝硬変や錐体外路症状などを呈する予後不良な疾患であるが、早期発見・早期治療により発症を予防することが可能である。1993年8月から現行新生児マス・スクリーニングシステムにおける新生児ウィルソン病スクリーニング検査の可能性を検討するために、現行の新生児マス・スクリーニングシステムにおいて徳島県・香川県で約70,000人を対象としてウィルソン病マス・スクリーニングのパイロットスタディを行なってきたが、患児を見いだすことはできなかった。そこで、生後6カ月から6歳児を対象とした乳幼児期ウィルソン病スクリーニング検査システムを徳島県において構築し、1998年1月から乳幼児期ウィルソン病スクリーニング検査を実施したのでその成績を報告する。

研究対象および方法

徳島県小児科医会会員に協力依頼を行い、承諾の得られた医療機関を受診し、ウィルソン病スクリーニング検査を希望し、保護者から同意の得られた乳幼児を対象とした。この対象者から濾紙血を採血し、検査機関である徳島県保健環境センターへ郵送した。ニッショ - から提供を受けたホロセルロプラスミン測定用ELISAキットを用いて、郵送された濾

紙血中ホロセルロプラスミン濃度を測定した。カットオフ値（10mg/dl）以下の検体については、同一検体で再測定を行い、再測定でもカットオフ値以下の場合に再採血検査を依頼した。再採血検査でもカットオフ値以下の場合には精密検査として医療機関における精密検査を実施した。

研究結果

1998年1月から1999年1月までに674名の乳幼児がウィルソン病スクリーニング検査を受検した。受検者の年齢は6カ月から8歳7カ月であったが、1～3歳が主であった。また、674名の血中ホロセルロプラスミン濃度の平均±標準偏差は14.38±3.37 mg/dlであった。本スクリーニング検査を実施する前の予備的検討で設定したカットオフ値10mg/dl以下の初回検査陽性者は23名（3.41%）であった。この23名に再採血検査を依頼し、これまでに20名が再採血検査を受検した。再採血検査でもカットオフ値以下であったのは20名中5名で、この5名に対して精密検査を行った。精密検査受診者5名のうち2名は、総セルロプラスミン濃度、ホロセルロプラスミン濃度、血中銅濃度とも正常範囲にあり、正常と診断した。1名は総セルロプラスミン濃度、ホロセルロプラスミン濃度は正常値以下であり、血中銅濃度は正常下限であった。母親では総セルロプラスミン濃度、銅濃度とも正常であったが、父親の総セルロプラスミン濃度、銅濃度とも正常値以下であり、本患児は常染色体優性遺伝の低セルロプラスミン血症またはウィルソン病の保因者と考えられた。残りの

2名のうち1名は生後1カ月時から軽度の肝機能障害を認めていた児であるが、精密検査時の総セルロプラスミン濃度は正常下限、銅濃度は正常値以下であったが、その後の経過で肝機能の改善とともに総セルロプラスミン濃度、銅濃度とも正常となり、肝機能障害に基づく一過性低セルロプラスミン血症と考えられた。残りの1名は、精密検査時に総セルロプラスミン、ホロセルロプラスミンは正常値以下、血中銅濃度は正常下限であった。本患児は現在1歳5カ月であり、最終診断のために経過観察を行っている。

考察

これまでに徳島県および香川県で出生した新生児のうち保護者の同意が得られた約70,000名の新生児を対象としてウィルソン病マス・スクリーニング検査を行ったが、患者を見出すことはできなかった。そこで、徳島県小児科医会および徳島県保健環境センターの協力を得て、希望者を対象とした乳幼児ウィルソン病任意スクリーニング検査を1998年1月から実施した。1999年1月までに674名の受検者があったが、ウィルソン病患者は見いだされなかった。しかしながら、常染色体劣性遺伝の低セルロプラスミン血症もしくはウィルソン病保因者と考えられる1例が見いだされ、本症例は今後遺伝子解析等により確定診断を行う予定である。また、現在低セルロプラスミン血症が認められ、低年齢であるため確定診断するには至らず、経過観察が必要な1例が見いだされている。

この1年間のスクリーニング検査の実施により、問題となったのは再採血検査率が3.41%と高率であることおよび受検者数が少ないことである。再採血検査率を低下させるためには、カットオフ値を現在の10mg/dlから下げることが必要である。これまでの検討で初回検査が9mg/dl～10mg/dlの者は再採血検査で全例正常と判定され、カットオフ値を9mg/dlとしても良いかもしれない。しかし、血中

ホロセルロプラスミンのヒストグラムを見てみると大部分の例では血中ホロセルロプラスミン濃度が10mg/dl以上であり、検討例数が少ない現時点でカットオフ値を現時点で9mg/dlに変更することにより、ウィルソン病患者を見逃す可能性も否定はできない。このため、対象例数が増加し、カットオフ値について再検討行うまでは、現在のカットオフ値10mg/dlでスクリーニングを行うことが必要であろう。次に、受検者数が少ないことに対しては、希望者を対象とした任意スクリーニングである以上仕方のないことであるが、現在行っている検査実施機関でのポスターの掲示、説明文書の配付だけでは、保護者等に対するウィルソン病スクリーニング検査の意義が十分に伝わりにくいこと、本検査では採血が必要であり乳幼児に対して医療機関でこの検査のためにだけ採血を行うことの同意が得られにくいことが、受検率が低値である原因となっている者と思われる。今後地域における広報等により保護者に対してウィルソン病スクリーニング検査の意義を啓蒙していくことおよび検査の実施を医療機関受診時だけでなく、健診等の時期を利用して行うことも考慮していくことが必要であると考えられる。また、受検者が増加することによりウィルソン病患者が見いだされる可能性も高く、今後も本スクリーニング検査を継続していくことが重要と考えられる。

結論

乳幼児を対象としたウィルソン病任意スクリーニング検査を1998年1月から1999年1月まで674名に対して実施したが、患児は見いだされていない。しかしながら、これまでの検討により患児が見いだされた例も報告されており、今後受検者を増やしていくことにより、患者が見いだされる可能性も高く本スクリーニング検査を継続していくことは重要と考えられる。