

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

乳幼児健診を利用したウイルソン病マスキングの可能性と問題点

研究要旨

3才児健診を利用して行った、濾紙血ホロセルロプラスミン測定によるウイルソン病マスキングについて、保護者や保健婦の意見をもとに再検討した。受検率は、75.1%と予想以上に高く、保護者の検査に対する関心も高かった。採血は、自己血糖測定用の穿刺器具を用いてほとんどトラブルなく行えたが、事前に採血法についての更に詳細な説明を行うべきであった。発見された1例のウイルソン病疑い例は、血中セルロプラスミン濃度、血清銅、尿中銅ともに正常との境界値を示し、肝機能も正常を維持している。ATP7B遺伝子の解析にて、Exon18にV1297Iの変異が片方のalleleのみに認められ、他の全てのExonには変異が認められなかったため、保因者である可能性が高いと考え、経過観察中である。今後のシステム化に向けては、採血を行う人員の確保が、最大の課題である。尿検査用の尿を利用したスクリーニングを、現在検討中である。

研究協力者

重松陽介、畑 郁江（福井医科大学小児科）

研究目的

ウイルソン病は、現在のマスキング対象疾患の一部より発症頻度が高く、また、早期治療により、疾患の進展を防止することが可能なことから、マスキングの実施が検討されてきた。我々は、スクリーニング実施時期として、生理的な血中セルロプラスミン濃度の分布と最小発症年齢から、3才頃が最適かと考え、昨年度、3才児健診を受診した児を対象に、濾紙血ホロセルロプラスミン濃度についてのスクリーニングを行った。本年度からの研究では、今までの研究結果をふまえて、健診を利用したマスキングのシステム化の可能性について検討することを目的としている。

研究方法

福井市保健センターにおける3才児健診を受診した児のうち、検査に同意した児について、3才児健診の会場で濾紙血を採取し、血中ホロセルロプラスミン濃度を測定した。採血は、自己血糖測定用穿刺器具を用い、指先を穿刺した。測定結果が低値を示したものには通知を郵送し、福井医科大学小児科で精査を行った。マスキング実施期間終了後、その実施方法や結果について、保護者や福井市保健センターの保健婦らの意見をもとに、再評価を行った。さらに今年度は、実際にマスキングとしてシステム化可能かどうかを考慮し、来年度からのスクリーニング実施にむけての計画を行った。また、昨年度のスクリーニングで、1例のウイルソン

病疑い例が発見されたが、その症例について、その後の経過観察を行った。診断確定のための遺伝子診断を札幌市衛生研究所に依頼して実施した。

研究結果

マスキング実施期間の5ヶ月間に、3才児健診を受診した児は1053名で、そのうち791名がスクリーニングを受け、受検率は75.1%であった。採血は、ほとんどの児が協力的でトラブルなく実施できた。スクリーニング終了後に保護者から寄せられた意見が2件あった。1件は採血手技に関するもので、採血針の交換が行われていたかどうか保護者には確認できなかったとのことであった。もう1件は、スクリーニングを受けられなかった方からのもので、5ヶ月間という限定された期間での実施が、受ける側にとって不公平と感じられたとのことであった。

濾紙血ホロセルロプラスミン濃度測定の結果、1例のウイルソン病疑い例を発見した。この児は、初診時、濾紙血ホロセルロプラスミン5.5mg/dl、血清セルロプラスミン13.5mg/dl、血清銅68µg/dl、尿中銅0.11µg/mgCr、1.43µg/kg/dayと正常との境界値と考えられる値を示し、肝機能は正常であった。6ヶ月後のフォローアップにおいても、血清セルロプラスミン19.4mg/dl、血清銅67µg/dl、尿中銅0.12µg/mgCrと同様の値を示し、肝機能も正常を維持している。遺伝子診断の結果、Exon18にV1297Iの変異が片方のalleleのみに認められたが、他の全てのExonについては変異が認められなかった。

考察

保護者から敬遠されがちな採血が必要な検査であったにもかかわらず、比較的高い受検率であった。個別相談などで保護者に対応した保健婦からも、保護者の検査に対する関心の高さが感じられたという感想がきかれた。

採血手技に関しては、自己血糖用穿刺器具を用いることで、予想以上にトラブルなく実施でき、小児の集団での採血において、有効な方法と考えられた。しかし、保護者にとっては見慣れない方法であるため、手技についての誤解を生じることもあると思われる、事前にもう少し詳細な説明を行っておくべきであったと考えられた。

1例のウイルソン病疑い例については、検査データの経過と遺伝子診断の結果から、保因者である可能性が強いと考えている。しかし、ウイルソン病患者の中に、全てのExonに変異のみつからない患者が存在すること、児の年齢がまだ3才であることから、この症例がウイルソン病患者である可能性が完全に否定されるわけではないため、定期的に経過をみていくことにしている。本症例のような場合、スクリーニング時には全く無症状であるため、保護者に精査や長期の経過観察の必要性を理解してもらうのが困難なケースもあると思われる。マススクリーニングを行っていくと、このような症例は多くみつかることになると予想されるため、ATP7B活性の測定なども含め、確実な診断の方法について、早急に検討する必要があると考えられる。

3歳児健診の利用は、健診の受診率が高いためにとりこぼしが少ないこと、セルロプラスミンの測定値が成人レベルに近づくために偽陽性や偽陰性が少ないこと、学校検診での実施に比べて早期発見が可

能であることなどの理由から、ウイルソン病マススクリーニングを行う機会として最適と考えている。そこで、今回の結果をふまえて、システム化が可能かどうかを検討した。上述したように、方法としては十分に実施可能と考えられる。しかし、実際には、採血を行う人員の確保が大きな問題となる。乳幼児に対して医師以外が採血を行うということに対する抵抗感、人員数の問題、予算の問題などがあり、保健婦や看護婦による実施は、当面はかなり困難な状況である。そのため、我々は、非侵襲的な方法として、尿中セルロプラスミン測定によるスクリーニングを考えている。福井市保健センターでは、3歳児健診において全例に尿検査を行っているため、その尿を利用することにより、児に負担をかけることなく、人員確保の問題も少なく、実施可能ではないかと思われる。ただし、尿中セルロプラスミン測定においては、検体保存による測定値の低下が早く、また、郵送が不可能なため、本県のような地方都市で、今後、多施設において実施していく場合には、検体の回収が問題となる。そのような点について更に検討したうえで、実施を試みる予定である。

結論

3歳児健診を利用したウイルソン病マススクリーニングを、濾紙血ホロセルロプラスミン濃度の測定によって行うことは、有効な方法ではあるが、人員確保など解決すべき問題点が多く、現時点では、実施が困難な状況である。今後、尿中セルロプラスミン測定によるデータも蓄積することにより、マススクリーニングのシステム化に最適な方法を検討していく必要がある。