

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

ウイルソン病マススクリーニング導入への方略に関する研究

研究要旨

ウイルソン病マススクリーニングを導入するにあたって、必要かつ十分な条件を満たさなければならぬ。現在、幼児期を中心に、濾紙血を用いる、新鮮尿を用いる、という2方式にて全国9施設においてパイロットスタディを実施している。両方式は、いずれも約10万名の検査が実施され、それぞれ発症前の患者が発見されている。スクリーニングテストの有用性として、スクリーニングの重要性、発現頻度、診断基準、効果的治療、早期治療の効果と重要性、適切な治療資源の存在、効果的なスクリーニングテスト法の存在、スクリーニングテストの妥当性（特異度specificity、感受度sensitivityなど）、費用便益などについて検討した。

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)

スクリーニングテストの妥当性（特異度specificity、感受度sensitivityなど）、(9)費用便益などについて検討した。

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。

本症をマススクリーニングするために、スクリーニングテストの有用性を評価しておく必要があり、全国9施設にて実施しているパイロットスタディ成績および本症の患者全国調査成績を基に検討した。

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（出光ーニッショー）、Cp測定は従来のポリクローナル抗体でも可とした。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・スタディの目標は3年間の本研究期間中にて、約10万検体とした。また、ウイルソン病患者全国調査を実施集計した成績を用いて、スクリーニングテストの有用性を評価することにした。スクリーニングテストの有用性の評価として、(1)スクリーニングの重要性、(2)発現頻度、(3)診断基準、(4)効果的な治療法の存在、(5)早期治療の効果と重要性、(6)適切な治療資源の存在、(7)効果的なスクリーニングテスト法の存在、(8)

研究結果

(1) ウイルソン病スクリーニングの重要性

本症は、治療および発症予防が可能であること、簡便であり比較的安価なスクリーニング法が開発されていること、発症頻度が出生約3.5万人に1人でありフェニルケトン尿症の約3倍であること、発病様式および発病年齢に多様性があり確定診断・治療開始が遅れ不幸な転帰をとる例が多いこと、早期発見・早期治療により社会復帰が十分に可能であり、寿命に近い生命の延長が期待できること、などスクリーニングする意義が大きい。以下、スクリーニングの重要性や有用性についての成績を示す。

(2) ウイルソン病の発現頻度

最近3年間のわが国におけるウイルソン病発症数は、135例であり1年間平均46.3例であった（一次回答率41.2%）。発症あるいは発見時年齢1～52歳であり、 $M \pm SD$ は、14歳0か月 \pm 9歳7か月であった。14歳児の出生人口約157万7千人であり、単純計算による推定発症頻度は、 $46.3/157万7千$
 $1/34,000$ 人ということになる。

(3) 診断基準

本症の診断基準は、低セルロプラスミン（Cp）血、尿中銅排泄過多（ $100 \mu\text{g}/\text{日}$ 以上成人、 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上、1回尿対クレアチニン(mg)当りの比（ μg ）にて 0.20 以上）、の2条件により診断される。さらに、肝生検による肝銅含量（ $200 \mu\text{g}/\text{g}$ 肝湿重量以上）、あるいは遺伝子解析等によって確定診断される。ただし、3歳以下では、必ずしも尿中銅の排泄が本症ではまだ増加しないことが多

いので注意を要する。

(4) 効果的な治療法の存在

本症は、D-ペニシラミンや塩酸トリエンチン等の銅キレート薬内服療法および低銅食療法により効果的かつ著明な治療効果がある。劇症肝炎型（約5～7%）は、肝移植が有用である。治療せず放置すれば、ほとんど全例が死亡する。肝硬変進行例は、長期生存は困難となる。神経症状発症例の社会復帰はなかなか困難なことが多い。治療可能な本症であるが治療開始までの期間が長い例が比較的多いため、現状においても約33%が不幸な転帰か重篤な後遺症を残している。約67%がふつ々の日常生活（治療しながら）を送っているが、ほとんどの例が肝硬変を有しているため、何らかの生活上の制約を受けている。

(5) 早期治療の効果と重要性

同胞がウイルソン病と診断され、家族内検索にて発見されたウイルソン病患者18例中、14例は発症していない。銅キレート薬服薬コンプライアンスの悪い4例は発症し、1例は長期怠薬により20年間無症状であったが30歳のとき肝不全にて死亡した。あとの3例は、一過性であり回復したが、肝硬変を有する。4例は、35年以上（最長38年）の治療により発症が予防され40～50歳になり、通常の社会生活を送っている。

(6) 適切な治療資源の存在

本症は、確定診断するためには大学病院や大病院が必要であるが、定期的な管理を受ける以外は近医にて治療が可能である。病-診連携が重要である。劇症肝炎などの例は、肝移植を行い得る施設に限られるがチームプレーにより円滑に送院することが重要である。

(7) 効果的なスクリーニングテスト法の存在

本症の95～97%に低セルロプラスミン血症が存在する。したがって、セルロプラスミン低下型ウイルソン病の発見を目的とするために、血中セルロプラスミン測定（とくに、活性型：銅結合型：ホ口型）、尿中セルロプラスミン測定、を行う方法が簡便（抗体法によるELISA法）であり比較的安価な方法が確立している。血液あるいは濾紙血を用いる場合、新生児期は生理的低セルロプラスミン血状態にあり、新生児期の本症の低セルロプラスミン血を指標とするスクリーニングは困難である。セルロプラスミンを指標とするスクリーニング法は、乳児期後半あるいは1歳以降がよい。確定診断および治療開始の時期を考慮すると、3～6歳の範囲がよいと考える。尿中銅をスクリーニングの指標とすると、5歳以降に本症患者では尿中銅が増加してくる例が多いため5歳以上がよい。

(8) スクリーニングテストの妥当性

低セルロプラスミン血性ウイルソン病のスクリーニングということであれば血中セルロプラスミン値を指標とする場合、3～5歳を対象とした場合、敏感度sensitivityは理論上100%となる。しかし、全ウイルソン病のスクリーニングとすれば約95%となる。陽性適中率は100%となる。特異度は、99%以上である。

幼児を対象とした低セルロプラスミン血を指標とした約5万検体における特異度は99%以上であったが、敏感度99%以上となった。患者発見は、2名であり、再検率は、平均0.3%以下であった。幼児以上の尿による低セルロプラスミン尿を指標とした場合（低セルロプラスミン血性ウイルソン病）、再検率は、平均0.5%以下であり、約5万検体の検査にて3例の患者発見があった。

(9) 費用便益について

次年度の検討項目とした。

考察

ウイルソン病は、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。ウイルソン病の中の低Cp血性ウイルソン病のマススクリーニングを発見するというのであれば、スクリーニングの妥当性（特異度、敏感度）が100%近くになる。

ウイルソン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、などが論議されている。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含めてお願いした。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。

結論

ウイルソン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。低セルロプラスミン血性ウイルソン病は、血液および尿のいずれを用いても、100%近い信頼性にてスクリーニングされ得ると推定した。費用便益は、次年度に検討することにした。