

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

宮城県小児科医会の協力を得てウイルソン病のマススクリーニングを行ない、1806件の濾紙血中のセルロプラスミン（CP）値を測定した。濾紙血中のCP値は 15.5 ± 5.12 mg/dl、再採血の依頼は10件（0.5%）、精密検査1件であった。精密検査を行なった症例（32歳、女性）は、兄（35歳）が平成11年4月にウイルソン病と診断されていた為、今回スクリーニングを受診し、CPの著減を指摘され当科紹介となった。検査上血中銅（21mg/dl）、CP（2.2mg/dl）の低値以外はすべて正常であった。また、頭部MRI、腹部CT、眼科的検査も正常であり、神経症状も認めず発症前ウイルソン病と考えられた。今後本症例は症状の発現が予想される為、確定診断後治療を開始する予定である。CPを指標としたウイルソン病スクリーニングは発症前ウイルソン病の発見に有用であることが確かめられた。

研究協力者

大浦敏博（東北大学大学院医学系研究科
小児病態学）
白石広行，泉澤淳子，氏家恭子，佐藤由紀
（宮城県保健環境センター）

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。

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、77名より回答を得た。そのうち賛同を得られた68名の会員に検査に当たったの説明書、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。

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5パーセント以下の検体については同じ濾紙血を用い

研究結果

1)平成11年度の結果

10～12月の3ヵ月間スクリーニングを実施し、1806名の濾紙血中のCPを測定した。その内127件を再度測定し、やはり低値であった10件（0.5%）について再採血依頼を行なった。再採血の結果9名は正常であったが、1名は著明に減少しており精密検査を行なった。

2)精密検査の結果

症例：N.H. 32歳，女性

家族歴：35歳の兄が2年前より慢性肝炎で治療を受けていたが、平成11年4月ウイルソン病と診断され現在治療中である。診断時はすでに神経症状が出現しており、Kaiser-Fleisher角膜炎を認め、尿中銅の排泄も亢進していた。

既往歴：特記すべきこと無し。兄がウイルソン病と診断されたため近医で肝機能検査を受けたが正常であり、心配ないといわれている。

現病歴：4歳の娘を連れて近医（小児科）受診した際、ウイルソン病パイロットスクリーニング検査のポスターを見て母娘で採血を希望した。スクリーニングの結果血中セルロプラスミン値は0.9mg/dlと著減しており精査

目的で当科受診した。

現症：特記すべきことなし。

検査成績：来院時の検査成績所見を表1に示す。血中銅およびセルロプラスミンが低値である以外は尿中銅排泄量も含めすべて正常であった。

ペニシラミン負荷試験：蓄尿開始時及び開始後12時

間の2回D-ペニシラミン500mgを投与し、24時間の尿中銅排泄量を測定した。その結果1日尿中銅排泄量は1208mgに増加した。

肝の組織学的検索：生検肝では炎症像、線維化は見られない。軽度の大滴性、小滴性の脂肪化、少数の糖原核を認めている。

家族検索：N.H.の家族についてセルロプラスミンのスクリーニング検査を実施した。その結果、3人兄弟のうち、N.H.とその兄が患者でありその子どもたちは正常であることが分かった（図1）。

考察

昨年度に引き続き宮城県小児科医会の協力により、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行なった。平成8年度からの4年間で8670名をスクリーニングし、今回の1名を含め3名の患者を発見することが出来た。3名とも発症前の症例であり、早期治療により経過は順調である。すなわち、セルロプラスミンを指標に用い、1歳以上の小児を対象とするスクリーニングにより発症前ウイルソン病を発見することは可能であり、本法は非常に有用な方法であることが明らかとなった。

今回新たに発見された症例は家族歴があるにもかかわらず肝機能が正常であることよりウイルソン病

と診断されていなかった。現在組織像を含め臨床症状に特記すべきこと無く、ペニシラミン負荷試験でも1日銅排泄量は1208mg（19.0mmol）と正常上限であり確定診断には至っていない。兄はすでに慢性肝炎、神経症状を有しているが、同じ遺伝子型の妹がより軽症であるのは銅の摂取量など環境因子の違いに因るものであろう。今後肝銅含量の定量、遺伝子解析等により診断を確定する予定である。

文献

- 1) Yamaguchi, Y., Aoki, T., Arashima, S. et al: Mass screening for Wilson's disease: results and recommendations. *Pediatr Int* 41: 405-408, 1999
- 2) Ohura T, Abukawa D, Shiraishi H, et al: Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics. *J Inher Metab Dis* 22: 74-80, 1999 Feb.
- 3) 大浦敏博, 虻川大樹, 白石広行他: 1～6才時を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討. : 日本マス・スクリーニング学会誌第8巻, 1号, 7-12, 1998年

表1：検査成績

T. BIL	0.9 mg/dl	HPT	111.0 %
ALP	210 IU/l	PT	98.0 %
gGTP	24 IU/l	Fbg	208 mg/dl
GOT	23 IU/l	s-Cu	21 mg/dl
GPT	29 IU/l	u-Cu	30 mg/l
LDH	418 IU/l	Cp	2.2 mg/dl
CHE	307 IU/l		
BUN	8 mg/dl		
UA	3.9 mg/dl	検尿一般：正常	
TP	7.7 g/dl	眼科的検索：正常	
WBC	5600/ml	頭部MRI：正常	
RBC	459万/ml	腹部CT：正常	
Hb	14.2 g/dl		
Plt	22.3 万/ml		

図 1 : 症例N.H.家系のウイルソン病スクリーニング結果。
 数字はセルロプラスミン値 (mg/dl)を示す。斜体数字
 は年齢。矢印がN.H.。

