

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を対象とした任意ウィルソン病スクリーニング検査

研究要旨

1998年1月より徳島県において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のもとに希望者を対象とした乳幼児任意ウィルソン病スクリーニング検査を実施した。2000年1月までに756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25名で、24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3名は正常、2名は1年～1年4ヶ月の経過観察を行い、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。この2名に関しては、遺伝子診断等により確定診断していく予定である。また、現在のシステムでは受検者が少ないため有効なスクリーニングの実施は難しく、ウィルソン病スクリーニング検査の有効性を高めるためには、本スクリーニングシステムの再検討を行うことが必要であると考えられた。

研究協力者

伊藤道徳，山本千鶴子，横田一郎，内藤悦雄，
黒田泰弘（徳島大学医学部小児科）
松原育美，水野 裕（徳島県保健環境センター）

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ってきたが、患者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歳の乳幼児を対象とした任意ウィルソン病スクリーニング検査システム（図1）を徳島県において構築し、本システムの有効性を検討することを目的として、1998年1月から乳幼児ウィルソン病スクリーニング検査を実施したのでその結果と本システムでの問題点を報告する。

研究対象および方法

医療機関を受診した際に、ウィルソン病スクリーニング検査を希望し保護者からの同意が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。ニッショウ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

研究結果

表1に徳島県での任意ウィルソン病スクリーニング検査の結果を示す。1998年1月から2000年1月までに756名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14歳8カ月であった。また、756名の血中ホロセルロプラスミン濃度の平均±標準偏差は14.56±3.39 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25名（3.31%）であった。この25名に再採血検査を依頼し、このうち24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5名で、この5名に対して精密検査が行われた。精密検査受診者5名のうち3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、1歳2ヶ月の精密検査受診時では、ホロセルロプラスミンはカットオフ値以下であったが、総セルロプラスミン、血中銅濃度は正常範囲にあった（表2）。しかし、低年齢であることから、経過観察を継続したところ、ホロセルロプラスミン、総セルロプラスミン濃度は正常値以下が持続した。血清銅は正常下限、肝機能の異常は認められなかった（表2）。この結果から本症例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1名は、5歳6ヶ月の精密検査受診時で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、肝機能異常は認められなかった（表3）。また、母親の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った（表4）。5歳9ヶ月時の検査ではホロセルロプラスミン、総セルロプラスミン、血清銅とも正常範囲であったが、6歳2ヶ月および6歳6ヶ月時の検査ではホロセルロプラスミン、総セルロプラスミンともに正常値以下、血清銅は正常下限であった（表3）。本症例も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、この2例に関しては今後遺伝子診断等により確定診断を行う予定である。

考察

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任意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。2000年1月までに756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保因者と考えられる2例が見いだされ、今後遺伝子解析等により確定診断を行う予定である。

この2年間の任意スクリーニング検査の実施により、問題となったのは受検者数が非常に少ないことである。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ないことであるが、本検査では採血が必要であり、何らかの異常があり医療機関を受診した乳幼児に対して、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、受検者が少ない一番の原因となっているものと思われる。実際、本スクリーニ

ング検査を受検した乳幼児は、医療機関で他の採血検査が行われる際に本検査を受けている者がほとんどである。また、健診等を利用する方法もあるが、この場合には採血実施者の確保等の人的問題があり、継続して広い地域で実施していくには、かなりの困難が伴うと考えられる。したがって、血中ホロセルロプラスミン濃度を指標とした乳幼児を対象とするスクリーニングで、有効な受検者数を得るために採血システムを再検討する必要がある。

また、現在尿中ホロセルロプラスミン測定によるパイロットスタディも実施されているが、受検率の点から見ると、採取が容易な尿を用いたスクリーニングがより有効であると考えられる。しかし、尿中ホロセルロプラスミン測定によるスクリーニング検査を実施していく上では、尿中ホロセルロプラスミンが非常に劣化し易く、その保存・輸送方法が一番の問題である。最近、鈴木らによりヒビテンの添加による劣化防止方法が有効であることが報告され、この問題も克服される可能性がある。今後、尿ホロセルロプラスミン測定によるスクリーニングシステムを含めて、スクリーニングシステムの再検討を行うことが必要である。

結論

乳幼児を対象とした任意ウィルソン病スクリーニング検査を1998年1月から2000年1月まで756名に対して実施した。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保因者と考えられる2例が見いだされたが、患者は発見されていない。本スクリーニングシステムでは受検者が少なく、その有効性に関しては問題がある。今後尿を用いたスクリーニングシステムの構築を含めたスクリーニングシステムの再検討が必要と考えられる。

図1：徳島県での任意ウィルソン病スクリーニング検査システム

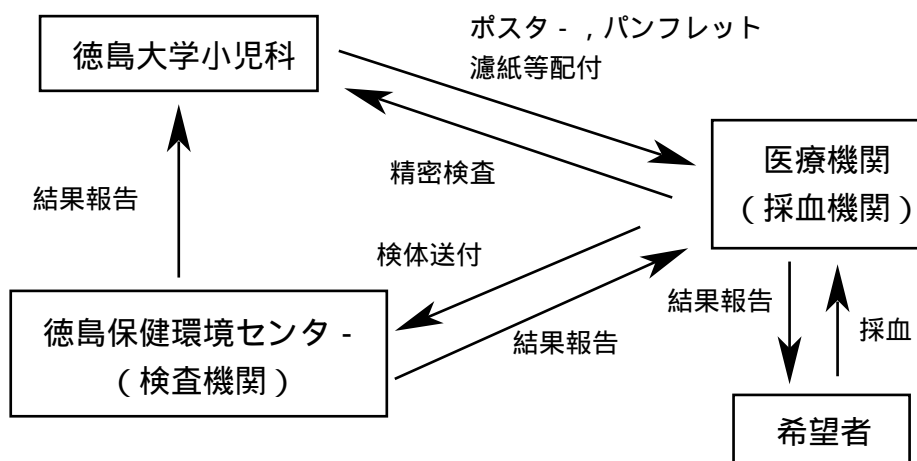


表1：徳島県での乳幼児を対象とした任意ウィルソン病
スクリーニング検査結果
(1998年1月～2000年1月)

受検者数	756名
受検者年齢	6ヶ月～14歳8ヶ月
ホロセルロプラスミン値	14.56 ± 3.39 mg/dl (範囲 5.67～31.62 mg/dl)
カットオフ値	10 mg/dl
初回検査陽性者数	25名 (3.31%)
再採血検査数	24名
再採血検査陽性者数	5名
精密検査数	5名

表2：症例1の精密検査結果

年齢	1歳2カ月	1歳5カ月	2歳1カ月	2歳6カ月
Holo-CP (mg/dl)				
初回	8.24			
再採血	8.71			
精検時	9.46	8.77	9.80	6.69
Total CP (mg./dl)	21.8	17.4	16.7	17.1 (21～33)
Cu (mg/dl)	92	77	69	71 (64～142)
GOT (IU/L)	32	36	36	33
GPT (IU/L)	16	16	14	14
LDH (IU/L)	615	603	552	576

表3：症例2の精密検査結果

年齢	5歳6カ月	5歳9カ月	6歳2カ月	6歳6カ月
Holo-CP (mg/dl)				
初回	5.78			
再採血	5.65			
精検時	7.04	13.7		5.75
Total CP (mg./dl)	18.4	29.6	19.8	16.3 (21～33)
血清Cu (mg/dl)	68	114	68	63 (64～142)
GOT (IU/L)	26	28	27	29
GPT (IU/L)	13	12	13	12
LDH (IU/L)	491	468	422	480

表4：症例2の両親の検査結果

	父	母	
Total CP (mg/dl)	8.7	45.1	(17～37)
血清Cu (mg/dl)	55	174	(78～131)