

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

三歳児健診を利用した尿中セルロプラスミン測定によるウイルソン病マスキング

研究要旨

我々は本年度、福井市保健センターにおける三歳児健診を利用して、尿中セルロプラスミン（以下CP）測定によるウイルソン病マスキングを試みた。平成11年4月より12年1月までにスクリーニング検査を受けた総数は1700名で、受検率86.0%であった。尿中CP値が50ng/mgCr以下のもの15名（0.9%）、あるいは、クレアチニン未補正の測定値が20ng/ml以下のもの（2.4%）については、早朝尿による再検査を要請した。尿中CP値が、再度50ng/mgCr以下であった3名について血液検査を行ったが、全例で血清CP、血清銅、肝機能などは正常であった。尿を利用したスクリーニングは、システムとして取り入れやすいと考えられた。しかし、健診中に採尿できず尿検査を受けなかった児が、152名（7.7%）存在した。また、偽陽性が多い、長期の検体保存が不可能、尿の濃度差が大きいいためクレアチニン補正が必要であるなどの問題点も挙げられ、早朝尿の利用や、カットオフ値の設定などを含めた検討が、今後必要と考えられる。

研究協力者

重松陽介（福井医科大学医学部看護学科教授）  
畑 郁江（福井医科大学小児科）

研究目的

ウイルソン病マスキングの実施時期として、生理的な血中CP濃度の分布と最少発症年齢から、三歳頃が適当と考えられ、我々は一昨年度に、三歳児健診を利用して、血中CP測定によるスクリーニングを試みた。有用な方法とは考えられたが、採血が必要であることから、人員確保、保護者の理解などの面で問題点が挙げられた。最近、尿中CP測定を用いたスクリーニングの有用性が報告されており、また、福井市の三歳児健診では、健診の一項目として尿検査が行われているため、その尿検体を利用して、検討を行った。

研究方法

平成11年4月より12年1月までの期間に、福井市保健センターで行われた三歳児健診を受診した児のうち、文書による保護者の同意の得られた児のみを対象とした。

保健センターからの三歳児健診の通知とともに、スクリーニングの説明書、同意書、ネーム記入用シールを同封して郵送し、希望者は、必要事項を記入して健診会場に持参してもらった。同意書の提出のあった児のみ、尿検査の終わった検体（随時尿）をスピッツに移して、ネームシールを貼布し、福井医科大学小児科で回収した。

尿中CP測定は、採尿から三日以内に、ELISA法のCP測定キット（ニッシュオー）を用いて、キット付属の緩衝液にて4倍希釈にて測定した。CP標準品としては、N Protein Standard SL (human) (Behring)を用いた。尿中クレアチニンは、Jaffe法にて測定した。

尿中CP値が50ng/mgCr以下のもの、あるいは、希釈尿であるためにクレアチニン未補正の測定値が20ng/ml以下となったものについては、再検査を要請し、スピッツを送付して、早朝尿を保健センターに持参してもらった。再検査の結果が、再度50ng/mgCr以下となったものについて、精査（血液検査）を勧めた。再検査、精査などの通知は、当科より直接に、対象者あてに郵送した。

研究結果

スクリーニング期間中に健診を受診した総数は、1977名で、そのうち、尿検査を受けた人数は、1825名であった。このうち、スクリーニングを受けた児は1700名で、受検率は86.0%（尿検査を受けた児のうちの93.2%）であった。

尿中CPの測定値の平均は、 $368.7 \pm 248.6$  ng/mgCrであった（図1）。

また、尿中クレアチニン濃度は、図2に示すように、0.03mg/mlから1.84mg/mlまでに非常に幅広く分布した。特に、夏場などでは、発汗や水分摂取などの条件により、個人差が大きくなる傾向がみられた。

尿中CP値が50ng/mgCr以下を示したものは、15名（0.9%）、未補正の測定値が20ng/ml以下を示

したものは、40名(2.4%)で、合計では55名(3.2%)であった。このうち、実際に再検査を受けたものは、38名で、うち、3名が、精査の基準に該当し、血液検査を受けた。

精査の結果を表1に示す。3名ともに、血清CP、血清銅、肝機能は正常であり、ウイルソン病患者ではないと診断した。

#### 考察

今回、尿を用いたウイルソン病スクリーニングを試みたが、血液を用いた場合と比較して、最大の利点は、検体採取が非侵襲的なことである。保護者の抵抗感も少ないため、受検率は、我々の検討では、血液の場合の75.1%に対し、86.0%と増加がみられた。また、福井市においては、元より、検診の一項目として尿検査が行われているため、保健婦側の受け入れも比較的良好で、システムとして取り入れやすいものと思われた。

しかし、問題点もいくつか挙げられる。まず、尿中CP値は、スクリーニング時と再検時の値が大きく異なる場合があり、再現性が比較的低いように思われ、再検率も血液利用に比べて多くなった。今回、精査となった3名においては、血清CPとの相関もなかった。逆に、偽陰性が存在する可能性も否定できないと思われる。カットオフ値の再検討、ウイルソン病患者のデータの検討などが更に必要である。また、今年度は、尿中CP測定を4倍希釈で行ったが、低値を示す例についての判定をより正確に行うためには、原濃度にて測定することが適当ではないかと考えられる。

次の問題点としては、長期の検体保存が不可能であることが挙げられる。CP値の低下がおこるため、再測定が不可能であり、再検率の増加につながる可能性がある。血液濾紙と異なって郵送が不可能であり、採尿後直ちに冷蔵にて輸送する必要があるため、輸送手段に人手と費用を要する。

3番目に、今回、随時尿を利用していたため、尿の濃度差が非常に大きかった。クレアチニン補正は必ず必要と考えられ、検査にやや手間がかかった。また、著明な希釈尿がかなり存在し、尿中CP値も著明な低値を示すため、正確な測定が不可能で、再検査を要したものが多かった。これに対しては、早朝尿を利用できれば、著明な希釈尿の数を減らすことが可能ではないかと考えられる。

4番目に、三歳児であるため、スムーズに健診中に採尿ができない児がかなり存在した。そのような児では、後日の持参を支持していたが、忘れるなどで結局未検査のままとなってしまったものが、152名(7.7%)にのぼった。これについても、早朝尿を自宅にて採尿して、持参してもらうことで、改善できるものと思われ、来年度に向けて検討している。

#### 結論

三歳児健診を利用した、尿中CP測定によるウイルソン病マススクリーニングは、比較的取り入れやすく、実施可能な方法であると考えられた。しかし、実際のシステム化に向けては、測定法、検体回収法、早朝尿の利用、カットオフ値などの更なる検討が必要と考えられる。

#### 文献

1. 山口之利, 青木継稔, 他: Wilson病マススクリーニングの実施時期の再検討に関する研究. 幼児期の推奨と方略について. 日本マススクリーニング学会誌 6: 90, 1996
2. 清水教一, 山口之利, 他: 3歳児を中心とした尿中活性型セルロプラスミン値の検討. 日本マススクリーニング学会誌 9: 59, 1999
3. 鈴木 健, 山崎 薫, 他: 尿によるウイルソン病スクリーニング法の基礎的検討. 日本マススクリーニング学会誌 9: 56, 1999

表1 精査該当者の検査結果

	尿中セルロプラスミン (ng/mg Cr)	血清セルロプラスミン (mg/dl)	血清銅 (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)
症例1	26.6	27.0	108	24	7
症例2	44.1	24.4	120	31	11
症例3	48.6	33.1	123	24	11

図1 尿中セルロプラスミン値の分布

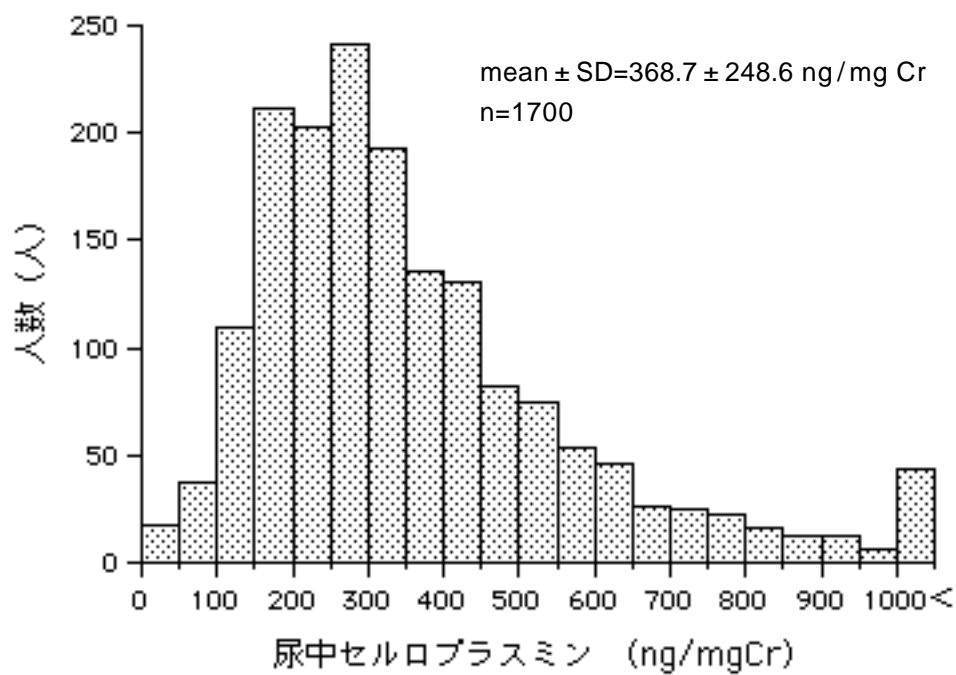


図2 尿中クレアチニンの分布

