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

Wilson病マススクリーニングの有効性に関する検討

研究要旨

Wilson病マススクリーニング・システム確立を目的として，その有効性を検討した。パイロット・スタディ成績より，尿中活性型セルロプラスミン値測定および乳幼児血中セルロプラスミン値測定による方法の特異度と陽性適中率を検討した。感度および陰性適中率は不明であった。各検査における感度，特異度，陽性・陰性適中率，さらにこの検査自体の有効率を正確に評価するためには，偽陰性例の発見など更なる検討が必要であると考えられた。発症前に診断，治療を開始されたWilson病症例の予後（状況）は，発症後症例あるいは全国調査成績よりも明らかに良好であり，本症の早期発見につながるマススクリーニングの意義が示唆された。

研究協力者

清水教一，青木継稔
(東邦大学医学部第2小児科)
三笠洋明　(徳島大学医学部衛生学教室)

研究目的

Wilson病は，常染色体劣性遺伝形式をとり，肝臓，角膜および中枢神経などの種々の臓器に銅の過剰な蓄積による障害を生じる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。本症の病態の中心は，肝臓における銅輸送膜蛋白ATP7B(P-type ATPase)の障害による銅の排泄障害であると考えられる。現在，血中あるいは尿中のセルロプラスミン値測定による本症のマススクリーニング・システムの確立が検討されており，パイロットスタディが全国の施設にて行われている。

本研究において筆者らは，Wilson病マススクリーニングの有効性を検討する目的にて，1)パイロット・スタディにおける患者発見の感度と特異度，2)マススクリーニング・パイロットスタディを含め発症前に発見・診断された症例の状況を発症後に診断された症例，および全国調査成績と比較検討した。

研究方法

1.平成10年度厚生省子ども家庭総合事業の報告書を中心に，Wilson病マススクリーニング・パイロットスタディの成績より，患者発見の感度と特異度を検討した。

2.東邦大学医学部第2小児科学教室において，マススクリーニング・パイロットスタディを含め発症前に診断し治療が開始されたWilson病症例の状況を，当教室にて発症後に診断された症例，および全国調査成績と比較検討した。

研究結果

1.Wilson病マススクリーニング・パイロットスタディ成績

1) 新生児期血中活性型セルロプラスミン値測定

3年間に全国にて約165,000例に対して実施された。しかし患児は1例も発見されなかった。

2) 乳幼児期血中セルロプラスミン値測定

生後6か月から9歳までの乳幼児（一部学童）を対象とした。東邦大学医学部第2小児科学教室において過去21年間に累計約28,000例に施行され，3例が発見・診断された。

3) 尿中活性型セルロプラスミン値測定

累計約23,000例に対し施行された。対象は学童が中心であり，1例が発見・診断された。（北川ら，1999）

2. Wilson病スクリーニング成績の評価

1) 乳幼児期血中セルロプラスミン値測定

15mg/dlをcut off値とした場合，特異度は0.9961，陽性適中率は0.08273であった。
20mg/dlをcut off値とした場合は，それぞれ0.9836，0.0066であった。感度と陰性適中率は不明であった。

2) 尿中活性型セルロプラスミン値測定

15ng/mlをcut off値とした場合，特異度は0.993506，陽性適中率は0.006757であった。
15ng/mgCrをcut off値とした場合は，それぞれ0.999514，0.083333であった。感度と陰性適中率はやはり不明であった。

3. 発症前に診断，治療を開始されたWilson病症例の予後（状況）

Wilson病全国調査における本症症例の状況と転帰を表1に，発症前Wilson病症例と発症後症例との状況の比較を表2に示す。発症前に診断され，治療が開始された症例は，全例臨床症状を認めず，通常の生活を送っている。また，超音波検査による肝臓の

形態学的検索においても，軽度の肝障害が約30%の症例に認められたのみであった。

考察

乳幼児血中セルロプラスミン値測定および尿中活性型セルロプラスミン値測定によるWilson病マススクリーニング・パイロットスタディの結果よりは，それぞれの特異度と陽性適中率が判明し，ともに良好な値を示した。しかし，各検査における感度，陰性適中率，さらにこの検査自体の有効率を正確に評価するためには，偽陰性例を発見し，その発見率を求めることが必要である。特に本症においては，全例の3-5%に血中セルロプラスミン値正常例が存在することが知られており，今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

発症前に発見・診断され治療が開始されたWilson病症例は，その予後と転帰が発症後に診断された症例および全国調査成績に比べ明らかに良好であった。本症症例を早期（発症前）に発見する事を目的とするWilson病マススクリーニング・システム確立の意義と，その有効性を示唆させる結果であった。

結論

1. Wilson病マススクリーニング・システム確立を目的として，その有効性を検討した。
2. パイロット・スタディ成績より，尿中活性型セルロプラスミン値測定および乳幼児血中セルロプラスミン値測定による方法の特異度と陽性適中率を計算した。ともに良好な値を示していた。
3. 各検査における感度と陰性適中率，さらにこの検査自体の有効率を正確に評価するためには，偽陰性例の発見など更なる検討が必要であると考えられた。
4. 発症前に発見・診断され治療を開始されたWilson病症例の予後と転帰（状況）は，発症後症例あるいは全国調査成績よりも明らかに良好であり，本症の早期発見につながるマススクリーニングの意義が示唆された。

表1. Wilson病症例における状況と転帰

	Male	Female	Total
ふつうの日常生活を行っている	136 (68.3)	109 (72.7)	245 (70.2)
自宅療養中	21 (10.6)	29 (13.3)	41 (11.7)
療養所に入所中	11 (5.5)	3 (2.0)	14 (4.0)
病院にて入院加療中	14 (7.0)	9 (6.0)	23 (6.6)
死亡	17 (8.5)	9 (6.0)	26 (7.5)
Toatl	199 (100)	150 (100)	349 (100)

( ) 内は%　　（青木継稔ら，1992）

表2. 発症前Wilson病症例における状況（発症後症例との比較）

	症例数	経過（年）	肝症状	神経症状	超音波検査上の肝障害
発症前型	12	1-37	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
肝型	7	0-12	3 (42.8)	0 (0.0)	5 (71.2)*
肝神経型	6	1-25	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)**
神経型	8	0-29	0 (0.0)	7 (87.5)	6 (75.0)*
劇症型	1	15	0 (0.0)	1 (100)	1 (100)

( ) 内は%　　* 2例は不明　　** 1例は不明