

スミン濃度は 35ng/ml, 尿中クレアチニン(Cre)濃度は 0.12mg/ml で, クレアチニン補正值は 292ng/mgCre であった。年齢の異なる治療中の患児ではあるが, 以下にまとめた乳児正常群との間に有意差は認められなかった。なお, 同時点での本例の血清セルロプラスミン濃度は 1mg/dl 以下であった。

### (3) 6か月および14か月児の生尿による尿中全セルロプラスミンの測定結果

全セルロプラスミン測定用高感度 ELISA 法により 37 例の 6 か月尿と 55 例の 14 か月尿について測定を行った。測定は検体受領日当日から 1 週間の間にかけて行った。これは先の私たちの検討において, 尿中セルロプラスミンがヒビテン容器を用いた4℃保存においては, 少なくとも9日間程度までは安定なことを確認しているためである。<sup>6)</sup>

全セルロプラスミン濃度をクレアチニン濃度に対してプロットした結果を図 2 に, 各全セルロプラスミン濃度, クレアチニン濃度, および全セルロプラスミン/クレアチニンの補正值の平均値±標準偏差を表に示す。

また, 全セルロプラスミン濃度, 全セルロプラスミン/クレアチニン補正值を採尿時日齢に対してプロットした結果を図 3,4 に示す。

これらの結果, 全セルロプラスミン濃度, および全セルロプラスミン/クレアチニン補正值のいずれも採尿時日齢依存性を示さなかった。

## 考察

先天性の銅代謝異常症であるウィルソン病は, 神経症状を発症する前に診断することで, 効果的な治療を行えることから, マス・スクリーニングの実施が期待される疾患である。

東京都における学校検尿を用いた活性型セルロプラスミン測定によりウィルソン病患者が見出された<sup>7)</sup>ことから, 厚生労働科学研究班が中心となり, 3歳児検尿システムを用いたウィルソン病のマス・スクリーニングが検討されている。しかし, 札幌市では3歳児検尿が行われていないため, 今回6か月と14か月時に行われる神経芽細胞腫マス・スクリーニングの採尿システムを用いることを前提としたウィルソン病のマス・スクリーニングが可能か検討した。

全セルロプラスミン測定 ELISA 法による測定の結果, 該当時期の乳幼児から採取した生尿中の全セル

ロプラスミン値は広範なバラツキを示した。しかも, その測定値はクレアチニン測定値との相関を示さなかったため, クレアチニン補正值を用いることによってもこのバラツキは改善さないうえ, クレアチニン補正值を用いることの有意性も疑問視せざるをえない。このため, 今後セルロプラスミン自体の代謝・排泄系にさらなる考察を加える必要があると考えられた。さらに全体のおよそ 12%で, 尿中全セルロプラスミン値は 20ng/ml 以下の低値を示した。これらの状況から, 適切な再検査率に基づくスクリーニングの実施は, きわめて困難であると考えられた。

また, 当初私たちが収集した幼児尿の測定値が, 北海道の一部で実施されている3歳児生尿を用いたウィルソン病マス・スクリーニング<sup>8)</sup>における活性型セルロプラスミン測定値に比し際立って低いことから, 採尿時日齢と尿中全セルロプラスミン値の相関関係の存在を予測していたが, 図 3,4 に示したように依存性は認められなかった。その原因として, 尿中セルロプラスミン濃度の上昇が14か月齢以降におこることが考えられるが, 今回用いた各家庭での採尿回収方式では, 採尿のさいの脱脂綿吸収時に一部のたんぱく質が変性する可能性も存在する。

## 結論

ポリクローナル抗体を用いた高感度 ELISA 法により生後6か月時, あるいは14か月時の生尿中の全セルロプラスミンを測定することでのウィルソン病のスクリーニングは困難である。

今後は3歳児検尿による同スクリーニングに関して他地域のスクリーニング動向を見守る。一方で, 予防接種時の希望者採血方式によるスクリーニング等について検討を加えたい。また現在患者の遺伝子型と病型のデータを収集中であり, 引き続き本疾患の確定診断法としての直接塩基配列解析法の有用性とともに検討を継続する。

## 文献

- 1) 水嶋好清, 山口昭弘, 福士 勝, 他: ウィルソン病マス・スクリーニングの基礎的検討, 札幌市衛生研究所年報, 19,79-85,1992
- 2) 水嶋好清, 福士勝, 菊地由生子, 他: ウィルソン病のろ紙血液中のセルロプラスミン値測定によるマ

- スクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究, 厚生省 心身障害研究, 代謝疾患・内分泌等のマス・スクリーニングに関する研究, 平成 3 年度報告書, 215-217, 1991
- 3) Hiyamuta S, Shimizu K, Aoki T: Early diagnosis of Wilson's disease, Lancet, 1993 Jul3 ; 342 (8862): 56-57
  - 4) 花井潤師, 竹下紀子, 桶川なをみ, 他: 札幌市における新しい神経芽細胞種スクリーニングデータ処理システムと 1999 年度スクリーニング結果, 札幌市衛生研究所年報, 27, 27-31, 2000.
  - 5) 野町祥介, 中澤恵実理, 野呂奈津子, 他: 札幌市における新生児ウィルソン病マス・スクリーニングの実施成績と見逃し例について, 札幌市衛生研究所年報, 28, 40-44, 2001
  - 6) 藤田晃三, 野町祥介, 中澤恵実理, 他: 新生児ろ紙血液を用いたウィルソン病スクリーニングのまとめと, 総セルロプラスミン測定 ELISA を用いた1才2か月尿スクリーニングの基礎的検討, 今後導入すべき新しいマススクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究, 平成 13 年度厚生科学研究報告書, 158-161, 2002.
  - 7) 鈴木健, 大和田操, 穴澤昭, 他: 尿セルロプラスミン測定による Wilson 病スクリーニング法の検討, 日本小児科学会雑誌 105(8), 846-852, 2001.
  - 8) 中山憲司, 中島美智子, 浦口弘子, 他: 北海道における3歳児健診を利用したウィルソン病スクリーニング, 今後導入すべき新しいマススクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究, 平成 13 年度厚生科学研究報告書, 145-152, 2002

表 6か月, 14か月時の生尿を用いた全セルロプラスミン, クレアチニンの測定値

採尿時期	検査数	セルロプラスミン値(ng/ml) 平均 ± 標準偏差	クレアチニン値(mg/ml) 平均 ± 標準偏差	セルロプラスミン/クレアチニン(ng/mgCre) 平均 ± 標準偏差
6か月	37	128 ± 120	0.32 ± 0.21	563 ± 753
14か月	55	96.4 ± 88.9	0.56 ± 0.36	316 ± 524
合計	92	109 ± 103	0.43 ± 0.32	415 ± 634

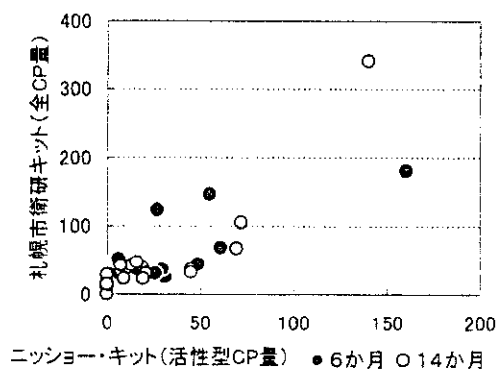


図1 セルロプラスミン濃度(mg/dl)測定値の比較

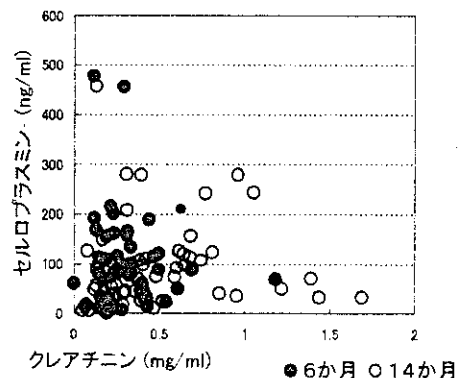


図2 セルロプラスミン値とクレアチニン値の比

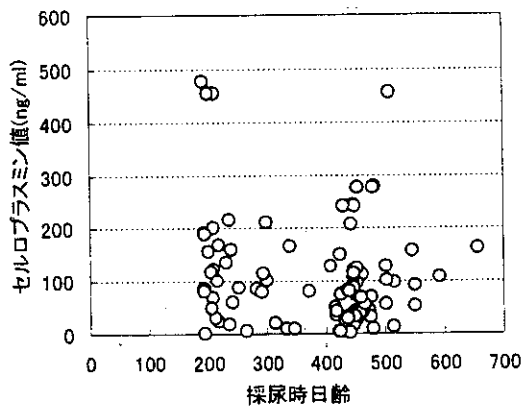


図3 尿中セルロプラスミン値の採尿時日齢依存性

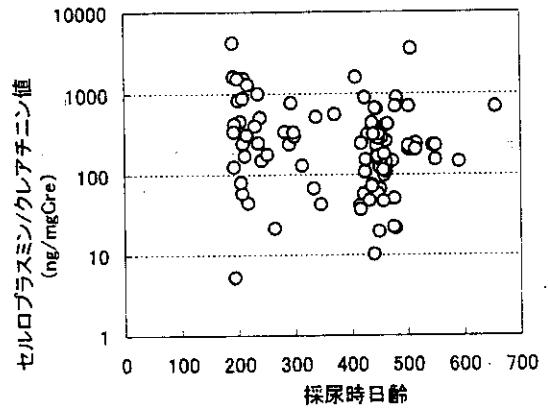


図4 同クレアチニン比の採尿時日齢依存性

分担研究：マスキングの効率的実施及び開発に関する研究

ラテックス凝集比濁法を用いた尿中セルロプラスミン自動分析法

研究要旨

我々はラテックス凝集比濁法を用いた尿中セルロプラスミン（Cp）測定用高感度ラテックス試薬を開発した。そこで本試薬の性能について、自動分析装置であるディメンション RXL（DADE Behring）を用いて、ウィルソン病マスキングへの応用について検討を行った。

検討の結果、本ラテックス試薬は良好な感度と再現性を示すことが明らかとなった。次に 3 歳児健診の尿検体を用いて、従来法である活性型 Cp 測定用 ELISA キット値と尿中 Cp 自動分析値との比較を行った。その結果、両 Cp 濃度 (ng/mg Cr.) には相関係数 0.910 ( $p < 0.001$ ) という極めて良好な相関が認められた。また、道内在住のウィルソン病患者尿についても比較検討を行ったところ、著明に低濃度である患者尿においても相関係数は 0.871 ( $p < 0.001$ ) となり極めて良好な相関が得られた。尿中 Cp 自動分析法での 3 歳児健診の初回検体濃度分布とウィルソン病患者検体濃度分布との比較から、尿中 Cp 自動分析法では Cut-off 値は 40ng/mg Cr.前後になると推測された。

以上の結果から、我々の開発した尿中 Cp 測定用高感度ラテックス試薬による尿中 Cp 自動分析法は、従来法と変わらない感度と安定した再現性を示し、ウィルソン病患者尿において有意な低値を示すことが明らかとなった。本試薬の開発・販売によって、より簡便で効率的な検査法として尿中 Cp 濃度 (ng/mg Cr.) を指標としたウィルソン病マスキングの実施が可能となった。

研究協力者

中山憲司、齋藤明子、西村一彦、桂英二、市原侃、田村正秀（北海道立衛生研究所）  
神崎節夫、伊丹均、大竹明彦（株式会社ナスカ）  
池上潔、敦賀靖朗（DADE Behring）

研究目的

ラテックス凝集比濁法は、ラテックス粒子に抗体（または抗原）を結合させ検体中の抗原（または抗体）との抗原抗体反応により生じる凝集塊の形成を濁度変化として吸光度で測定する方法である。近年では自動分析機の進歩と、試薬化技術の進歩により、高感度で簡便迅速な測定方法として広く用いられている<sup>1)</sup>。我々は、ウィルソン病（WND）マスキングへの応用を目的として、尿中セルロプラスミン（Cp）測定用高感度ラテックス試薬を開発し、本試薬の性能について自動分析装置ディメンション RXL（DADE Behring 社）を用いて検討を行った。

研究方法

抗 Cp ポリクローナル抗体は、ナスカ社において DADE Behring 社製抗 Cp 血清（ウサギ）から硫酸塩析及び DEAE セルロースカラムクロマトグラフィーにより分画精製した。精製抗体をポリスチレンラテックス粒子（積水化学社製）に感作し、ウシアルブミンでブロッキングした後、緩衝液に分散調整した溶液を尿中 Cp 測定用高感度ラテックス試薬として使用した。自動分析装置は、ディメンション RXL（DADE Behring 社）のオープンチャン

ネルを用いた。ディメンション RXL のパラメーターについては表 1 に示した。尿中 Cp 濃度の測定は、N-Protein Standard SL（DADE Behring 社）を標準溶液として、検量線を作成した。再現性の確認実験では、N/T Protein Control SL/L（DADE Behring 社）をコントロール溶液として用いた。標準溶液及びコントロール溶液の希釈には、NS オート共通希釈液（ナスカ社）を用いた。

従来法の尿中 Cp 測定には、（株）ニプロより提供された ELISA キット（Ceplatone W）を用いた。検量線は、自動分析法と同じく N-Protein Standard SL を標準溶液として作成した。

自動分析法及び従来法とも、正確性を上げるため、和光純薬工業の L タイプワコー・クレアチニン F を用いて、尿中クレアチニン（Cr.）濃度を測定し、Cr.濃度補正を行った。尿中 Cr.濃度の測定は、ディメンション RXL を用いて尿中 Cp 自動分析法と同時に測定を行った。尿中 Cp 濃度の従来法と自動分析法の相関については、ピアソンの相関係数の検定を行った。

実際の尿検体の比較は、道央圏の岩見沢・小樽・北広島の 3 市で実施している 3 歳児健診の尿 348 検体と道内に在住するウィルソン病患者尿 14 検体を用いて行った。尿検体は、鈴木らの方法<sup>2)</sup>に従いグルコン酸クロルヘキシジン（ヒビテン）を塗布した濾紙入りの採尿容器を用いて採取し、冷蔵宅配便で北海道立衛生研究所（道衛研）まで送付した。尿中 Cp 自動分析法を用いた 3 歳児健診の初回検体群とウィルソン病患者検体群の尿中 Cp 濃度の比較は、One-way ANOVA を用いて解析を行った。

## 結果と考察

図1に尿中 Cp 測定用高感度ラテックス試薬を用いた自動分析法(尿中 Cp 自動分析法)の検量線を示した。標準溶液は N Protein Standard SL (IFCC 単位 0.284g/L)を NS オート共通希釈液で、400、1600、3200、6400 倍に希釈し、それぞれ 710.0、177.5、88.8、44.4ng/ml になるように調整した。また 0.0ng/ml には希釈液を用いた。測定は、ダブルで行った。図に示す通り、尿中 Cp 自動分析法は感度も再現性も極めて良好であった。

表2にコントロール溶液を用いた尿中 Cp 自動分析法の再現性に関する結果を示した。コントロール溶液には N/T Protein Control SL/L (IFCC 単位 0.164g/L)を NS オート共通希釈液で 800、3200、6400 倍に希釈し、それぞれ 205.0、51.3、25.6ng/ml になるように調整した溶液を用い、それぞれ 10 検体測定した。その結果、尿中 Cp 自動分析法は、3 濃度全てにおいて良好な再現性を示すことが明らかとなった。

次に、実際の尿検体を用いて従来法である活性型 Cp 測定用 ELISA キット (Ceplatone W) との比較を行った。図2に示す通り、3 歳児健診の 348 初回検体の相関は、相関係数 0.910、 $p < 0.001$  となり極めて良好な相関が認められた。また著明に低値を示したウィルソン病患者尿検体においても、相関係数 0.872、 $p < 0.001$  となり初回検体同様に良好な相関が認められた。以上の結果から、尿中 Cp 自動分析法は、従来法である活性型 Cp 測定用 ELISA キットに十分変わりうる方法であることが明らかとなった。

WND スクリーニングを実施する際の問題として、尿中 Cp 値の単位の問題が以前より取り上げられている<sup>3,5)</sup>。我々は、昨年度の報告書において、従来法の場合、Cr.補正を行うことにより、検査で最も重要な低濃度領域でのばらつきを抑制出来ることを報告した<sup>6)</sup>。そこで、尿中 Cp 自動分析法においても同様に、実測 Cp 濃度 (ng/ml) と Cr.補正 Cp 濃度 (ng/mg Cr.) の相関に関して検討を行った。図3に示す通り、ウィルソン病患者尿の分布から Cut-off 値を推測すると、実測 Cp 濃度での Cut-off 値を仮に 25ng/ml に設定すると、再検率は 5% を越えてしまう。しかし、Cr.補正 Cp 濃度の Cut-off 値を仮に

40ng/mg Cr. に設定しても、再検率を 1% 以下に抑えることが可能であった。以上の結果から、尿中 Cp 自動分析法においても Cr.補正 Cp 濃度を指標としたスクリーニング法が有効と考えられた。Cr.補正 Cp 濃度を指標として、ウィルソン病患者尿検体群 (平均 Cp 濃度  $13.2 \pm 8.9$  ng/mg Cr.) と、3 歳児健診初回検体群 (平均 Cp 濃度は  $206 \pm 332$  ng/mg Cr.) を比較すると、ウィルソン病患者尿検体において有意 ( $p < 0.005$ ) に低値を示すことが明らかとなった。両群の分布から Cut-off 値は 40ng/mg Cr. 前後に設定されると推測された。

以上の結果から、我々の開発した尿中 Cp 測定用高感度ラテックス試薬による尿中 Cp 自動分析法は、従来法と変わらない感度と安定した再現性を示すと共に、ウィルソン病患者尿において有意に低値を示すことが明らかとなった。本試薬の開発・販売によって、自動分析装置を用いた簡便で効率的な検体分析が可能になることから、より身近な検査法として尿中 Cp 濃度 (ng/mg Cr.) を指標としたウィルソン病マスキングの実施が可能になると推測された。来年度より当所においては尿中 Cp 自動分析法を用いてウィルソン病マスキングを行っていく予定である。

## 文献

- 1) 櫻林郁之介他：検査と技術，1988；16，607.
- 2) 鈴木健他：日本小児科学雑誌，2001；105，846.
- 3) 鈴木健他：日本マス・スクリーニング学会誌，2001；9，56.
- 4) 北川照男他：平成 10 年度厚生科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業)「効果的なマスキング事業の実施に関する研究」報告書，1998；360.
- 5) 重松陽介他：平成 11 年度厚生科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業)「効果的なマスキング事業の実施に関する研究」報告書，1999；361.
- 6) 中山憲司他：平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業)「今後導入すべき新しいマスキング方法および新しい対象疾患に関する研究」報告書，2002；145.

表 1 : デイメンションRXLの測定パラメータ

Total Vol.: 350  $\mu$ l      Mode: Turbimetric      Std Curve: Logit

	Time (sec)	Component ( $\mu$ l)	Chase ( $\mu$ l)	Mix
R1	-57.6	(A) 220	0	None
S1	0.0	10	50	Strong
R2	61.6	(B) 50	20	Strong

Photometry Time      P1: 140sec      P2: 240sec

Measurement Filter: 540nm

表 2 : コントロールを用いた再現性の確認

希釈倍率 設定濃度	x 1/800 205.0 (ng/ml)	x 1/3200 51.3 (ng/ml)	x 1/6400 25.6 (ng/ml)
n	10	10	10
Mean	203.29	50.68	23.05
S.D.	2.35	1.68	0.93
C.V.	1.16	3.31	4.05
設定値とのずれ	-0.8%	-1.2%	-10.0%

N/T Protein Control SL/L(DADE Behring)を各濃度に希釈し測定した。

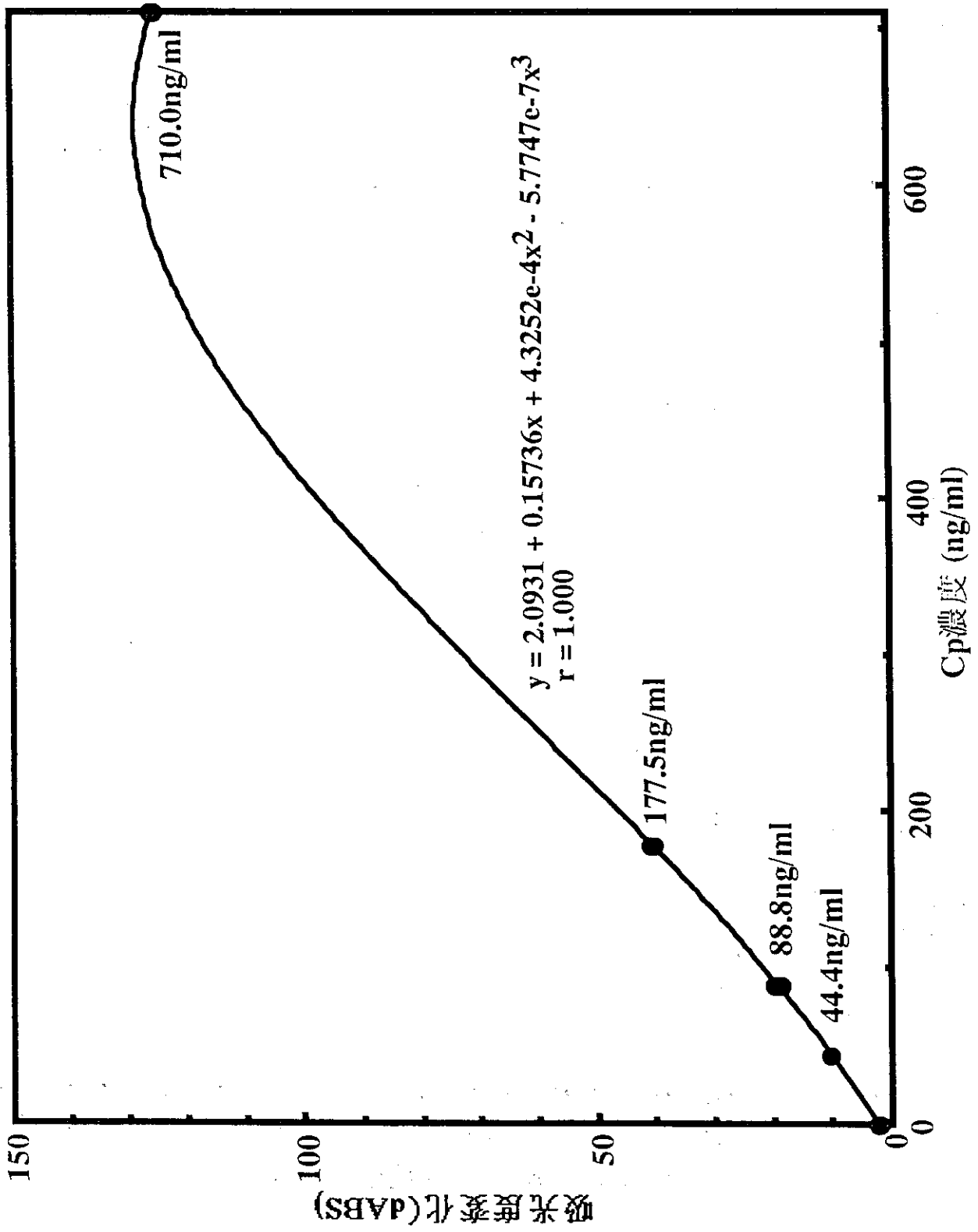


図1：自動分析法による検量線

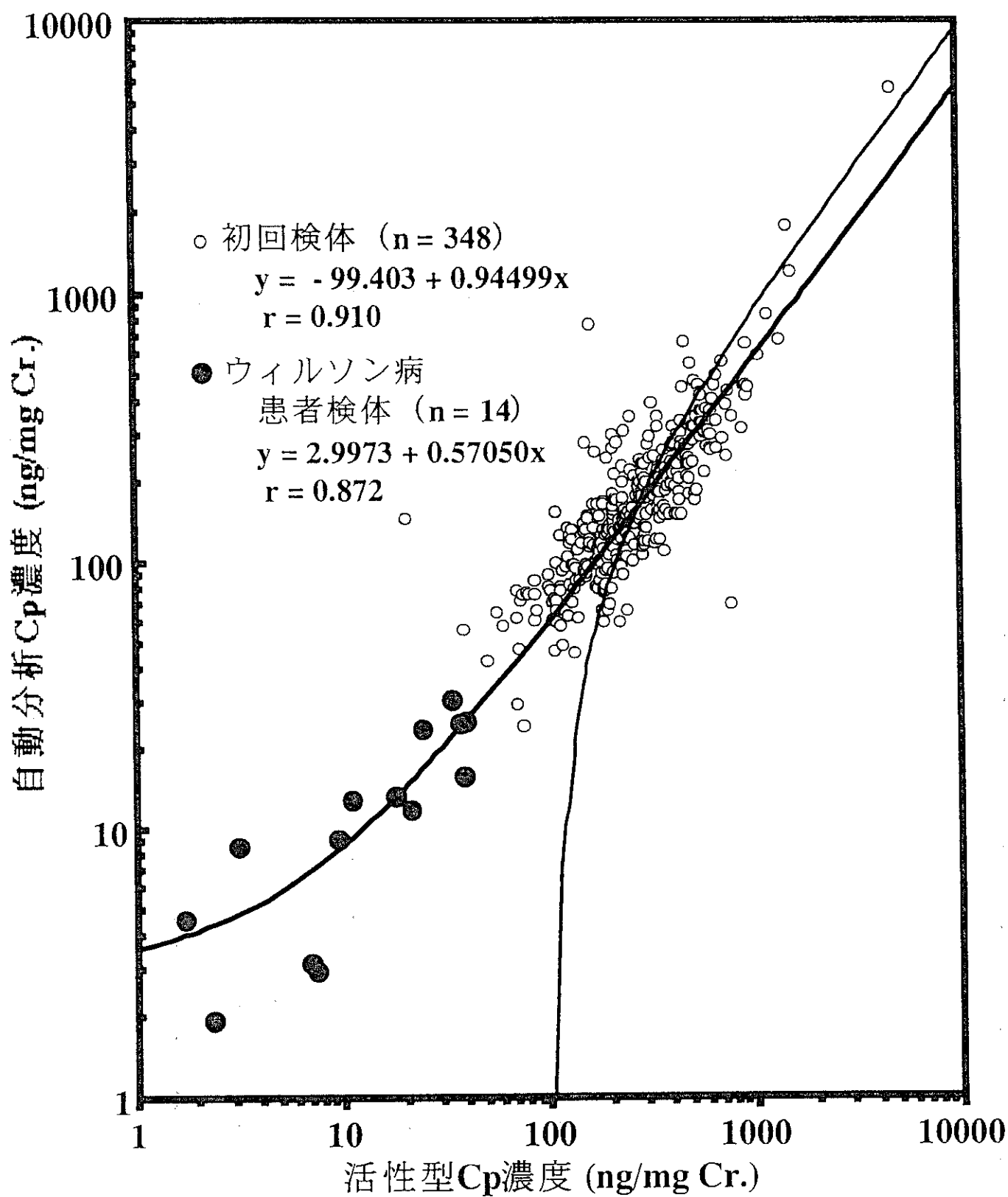


図 2 : 活性型Cp濃度と自動分析Cp濃度との相関



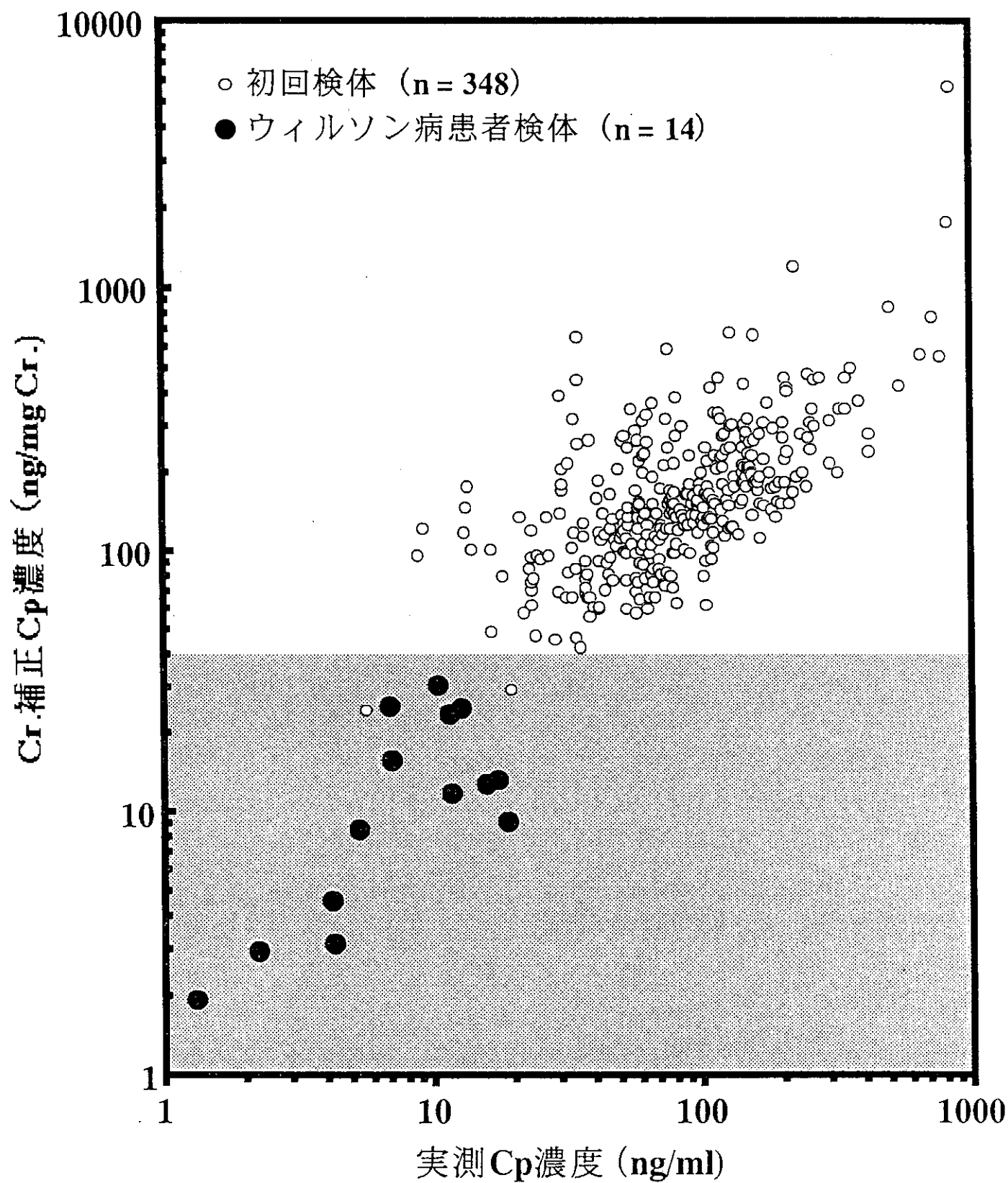


図3：実測Cp濃度とCr.補正濃度との関係

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書

分担研究：今後導入すべき新しいマススクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究

ウイルソン病の遺伝子解析結果からみた遺伝子診断法

研究要旨

Wilson 病症例に対する ATP7B 遺伝子解析の結果より、効率の良い遺伝子診断の方略について検討を行った。対象は Wilson 病患者 55 例と、本症を疑われた症例 5 例の計 60 例であった。変異は genomic PCR 法とダイレクト・シーケンス法により同定した。55 症例より 21 種類の変異が同定された。その結果、エクソン 8,11, 13 および 18 に全変異の約 90%が認められた。これらのエクソンより解析を行うことにより、効率の良い遺伝子診断が可能であると考えられた。

研究協力者

清水教一（東邦大学医学部第2小児科）  
竹下由紀子（東邦大学医学部第2小児科）  
渡辺温子（東邦大学医学部第2小児科）  
逸見仁道（東邦大学医学部分子生物）  
嶋武博之（東邦大学医学部分子生物）  
岡田光正（東邦大学理学部生物分子科）  
青木継稔（東邦大学医学部第2小児科）

法にて増幅した。得られた PCR 産物の塩基配列をダイレクト・シーケンス法にて決定し、変異を同定・確認した。

研究結果

本症症例 53 例および疑い症例 2 例より 21 種類の変異が同定された（表 1 & 2）。尿中銅排泄量の増加していない乳児例 1 例は、遺伝子解析の結果本症と診断し得た。

研究目的

Wilson 病は、肝臓をはじめ、中枢神経、角膜および腎臓などの種々の臓器に銅の過剰な蓄積を認める先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。原因遺伝子(ATP7B)に関しては、すでに 200 種類以上の変異が報告されており 1)、また変異の型と頻度には人種差が認められる 2)。そのため日本人 Wilson 病症例の遺伝子診断には独自の方略が必要であると思われる。本研究にて筆者らは、日本人症例に対する ATP7B 遺伝子解析結果より、効率の良い遺伝子診断の方略を検討した。

考察

Wilson 病と診断された症例の 93%に変異が確認された。エクソン 8,11,13,18 に全変異の 89%が認められ、これらのエクソンより解析を行うことにより効率よい遺伝子診断が可能であると考えられた。また、遺伝子診断は特に尿中銅排泄の増加していない年少例の診断に有用であると考えられた。

研究方法

対象は、日本人 Wilson 病症例 55 例と本症を疑われた症例 5 例の計 60 例であった。患者本人あるいは家族の同意を得た後に遺伝子解析を行った。末梢血より genomic DNA を抽出し、ATP7B 遺伝子の各エクソンを PCR

文献

- 1) Butler P, McIntyre N, Mistry PK: Molecular diagnosis of Wilson disease. Molecular Genetics and Metabolism 72: 223-230, 2001
- 2) Shimizu N, Nakazono H, Takeshita Y, et al: Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson's disease. Pediatr Int. 41: 409-413, 1999

表1. ATP7B遺伝子解析結果

変異が同定できたWilson病症例	53例
変異が認められなかったWilson病症例	2例
変異が同定できたWilson病疑い症例	2例 (乳児例1例を含む)
変異が認められなかったWilson病疑い症例	3例

表2. ATP7B遺伝子変異の型と頻度

mutations	exon	number fo alleles	frequency (%)
<b>deletion / insetion</b>			
2299insC	8	9	8.2
2511delA	10	6	5.5
2648del2	11	1	0.9
2659delG	11	11	10.0
2871delC	13	18	16.4
3537delA	16	1	0.9
<b>missense mutaitons</b>			
D765N	8	2	1.8
G777V	8	1	0.9
R778L	8	24	21.8
A874V	11	14	12.7
R919G	12	3	2.7
P992L	13	1	0.9
K1010T	13	3	2.7
T1029I	14	2	1.8
G1035V	14	2	1.8
G1186S	16	2	1.8
D1222N	17	1	0.9
N1270S	18	6	5.5
D1276A	18	2	1.8
D1296N	18	6	5.5
<b>splicing mutaiton</b>			
1708-5 t to g	intron 4	4	3.6

分担研究：今後導入すべき新しいマススクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究

### 3 歳児を中心とする Wilson 病マススクリーニング陽性者の取扱いに関する研究

#### 研究要旨

3 歳児を中心とする Wilson 病マススクリーニングにおいて、一次スクリーニング陽性者の確定診断法および治療開始基準案（治療指針）を策定した。確定診断のために、一次スクリーニング陽性者に対し、①血清セロプラスミン値、②血清 AST(GOT)値・ALT(GPT)値、③尿中銅排泄量の測定が重要であり、血清セロプラスミン値の低値および尿中銅排泄過多があれば Wilson 病と診断可能である。疑わしい場合は、遺伝子解析や肝生検による銅含量測定を考慮する必要性のあることおよび数年間の追跡管理の必要性を考慮する。治療は、3～5 歳の間に開始すること、血清 AST・ALT 値および尿中銅排泄量を目安として銅キレート薬を第一選択薬とする。安定維持期は、銅キレート薬の維持量（例、D-ペニシラミン 12.5～15mg/kg/日）あるいは亜鉛薬（亜鉛として 1～2 mg/kg/日）、もしくは両者の併用などを行い、低銅食を実施する治療は生涯継続する必要がある。

#### 研究協力者

青木継穂（分担研究者）、山口之利、川越忠信、藤井秀樹、清水教一（東邦大学医学部第二小児科）

#### 研究目的

Wilson 病は、遺伝性銅代謝異常症のなかの代表的疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり男女両性に出現する。臨床的には、肝障害・肝硬変、錐体外路症状およびカイザー・フライシャー角膜輪を三主徴とする進行性の重篤な多臓器障害をきたす疾患である。

本症は、治療開始が遅れたり、診断が遅れた進行例の場合、社会復帰困難であったり、死亡する例が少なくない。また、本症の 5～7% の症例は、小児期において劇症肝炎型にて発症し、不幸な転帰をとる例があり注目に値する。本症には有効な治療法があり、また発症予防することも可能である。本症の発症頻度は、出生約 3.5～4.5 万人に 1 人と推定され、現在マススクリーニングが実施されているフェニルケトン尿症(PKU)の約 2.5～3.0 倍である。

本症早期発見のための 3 歳児を中心としたマススクリーニング陽性者に対する (1) 確定診断法、(2) 治療基準案（治療指針）の策定が重要となってきた。本年度は、確定診断マニュアルの作成を行い、平成 12 年度に策定した治療指針（案）を改訂した。

#### 研究方法

対象：0～7 歳のときに Wilson 病と診断された自験 25 例（男児 17、女児 8）を対象とした。0～2 歳 2 例（8 カ月、1 歳 6 カ月）、2～3 歳 3 例、3～4 歳 3 例、4～5 歳 2 例、5～6 歳 4 例、6～7 歳 7 例、7～8 歳未満 4 例である。

方法：対象とした 0～7 歳の Wilson 病患児 25 例の診断時の主な検査所見・確定診断所見として、血清 AST(GOT)値、血清 ALT(GPT)値、血清尿酸値、血清セロプラスミン(Cp)値、血清銅値、尿中銅排泄量、肝生検肝銅含量などを測定した。さらに、各症例の銅キレート薬を中心とした治療について調査し、治療計画を策定した。25 例中、2 例は、5 歳 10 カ月と 6 歳であり劇症肝炎型を示し、1 例は交換輸血、他の 1 例は肝移植にていずれも救命し得た。

治療計画：銅キレート薬開始年齢、投与量、投与経路、投与方法、併用薬、低銅食療法などについて定める。

#### 研究結果

##### 1. 確定診断のための検査成績について

##### 1) 血清 AST(GOT)・ALT(GPT)値

2 歳以前の 2 例は、いずれも正常範囲内であった。2 歳代の 3 例中 2 例は軽度の上昇を認めた。3 歳以降は全例に異常値を認めた。極めて興味ある事実は、5 歳と 6 歳の劇症肝炎型を示した 2 例が AST>ALT であり、AST の上昇は軽度であり、ALT 値はほぼ正常域に近い値であったことである。いずれにしろ、3 歳以降の症例はほとんど肝機能異常が観察された。

##### 2) 血清銅と血清 Cp 値

各症例の血清銅値は低値を示した。劇症肝炎型の 1 例は 210 μg/dl と高値を示した。血清 Cp 値は、全例 20mg/dl 以下の低値であり、1 例 12.5mg/dl の中間値を示したがそのほかは 10mg/dl 以下であった。8 カ月児男児例も 1 mg/dl という血清 Cp 低値を示しており、生後 8 カ月以降の Wilson 病症例の血中 Cp 値は十分に低値であることが判明した。血清銅値と血清 Cp 値は、関連していた。

### 3) 血清尿酸値

3.5mg/dl 以下を低値とすると、測定した 23 例中 17 例が低値を示した。血清尿酸値は治療によりほとんどが正常値に復した。

### 4) 尿中銅排泄状況

乳幼児の蓄尿が困難なこともあり、尿中銅( $\mu\text{g}$ ) / クレアチニン(mg)比を中心に比較検討した。0.20 以上を尿中銅排泄増加とした場合、3 歳未満 5 例中 3 例は排泄増加を認めなかった。3 歳以上の症例ではすべての症例で 0.20 以上の排泄過多があった。Wilson 病成人例の尿中銅排泄増加基準は、100  $\mu\text{g}$  / 日以上であり、蓄尿できた 2 例は小児例であっても増加を示した。

### 5) 肝銅含量

Wilson 病症例の肝銅含量は、全例が 200  $\mu\text{g}$  / g 肝湿重量以上を示した。本症の診断基準が 200  $\mu\text{g}$  / g 肝湿重量以上ということであり、測定できた最年少 1 歳児例であっても 361.5  $\mu\text{g}$  / g 肝湿重量と著明な肝銅の蓄積を認めた。

〔小括〕 3 歳児を中心とした Wilson 病一次スクリーニング陽性者に対する確定診断法(案)

以上の結果から、(1) マスクリーニング陽性者に対して、①血清 Cp 値、②血清 AST および ALT 値、③尿中銅排泄量、の測定を行って確定診断をする。(2) 判定基準として、①血清 Cp 値 20mg/dl 以下であり、尿中銅排泄過多 ( $\geq 0.2 \mu\text{g}/\text{mg}$  クレアチニン、 $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) を認めれば診断できる。②血清 Cp 値 20mg/dl 以下の低値であり、尿中銅排泄過多の認められない場合は、確定診断のために、遺伝子解析あるいは肝生検による肝銅含量の増加(200  $\mu\text{g}/\text{g}$  肝湿重量以上)があれば Wilson 病である。③肝生検ができない場合や遺伝子解析に時間を要し、血清 Cp 値低値、血清 AST・ALT 値が正常であり、尿中銅排泄が正常値であれば、6 歳ころまで年 1~2 回数年間の follow up を行う。とくに、尿中銅排泄増加を認めたとき、Wilson 病と診断する。

2. 0~7 歳の自験 Wilson 病患児の治療および治療成績について

#### 1) 劇症肝炎型を示した 2 例について

5 歳 10 カ月児男児例は、昏睡・溶血性貧血を伴ったため、頻回の交換輸血を施行して救命し得た。D-ペニシラミン(D-Pc)は、初期 25mg/kg/日、維持量 15mg/kg/日にて治療し 20 年以上が経過し通常の勤務をしている。思春期に胆石(ピリルビン結石：溶血発作が原因と推定される)にて手術を行った。6 歳女児例は血漿交換療法を行ったが改善せず肝移植を実施し、現在は特別な Wilson 病に対する治療はせず、肝移植に対する免疫治療を実施している。

#### 2) 銅キレート薬治療について

8 カ月男児例および 1 歳 6 カ月男児例は、3 歳過ぎから銅キレート内服療法を開始した。2 歳児の 3

例は確定診断できたときから直ちに治療を開始した。3 歳以降の症例についても確定診断したとき直ちに治療を開始した。治療開始後、3~18 カ月の間に血清 AST・ALT 値は全例が正常化した。第一選択治療薬は D-Pc であり、2 例に治療開始初期に発熱・発疹をみたが D-Pc を一旦中止後に、急速減感作療法にて使用再開可能となったが、1 例はネフローゼ症候群を発症し、塩酸トリエンチンに変更した。

D-Pc 初期投与量は、最大 25mg/kg/日とし、最初 5mg/kg/日から開始し、漸増して約 10 日~2 週間で 25mg/kg/日まで増量した。肝機能検査(血清 AST・ALT 値)が正常化し、銅キレート薬 3 日間休業後の尿中銅排泄量が正常範囲内(尿中銅  $\mu\text{g}$  / クレアチニン mg 比が 0.10 以下、蓄尿中銅 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下)であれば D-Pc は 10~15mg/kg/日に減量し維持する。1 日 3 回、食間空腹時(食前 1~2 時間)経口投与を原則とした。

塩酸トリエンチンを投与するときは、投与量は D-Pc の倍量が必要であり、投与経路・投与方法は D-Pc と同じである。

#### 3) 低銅食療法について

全例において低銅食療法を行った。維持期は、銅含量の多い食品を避ける程度として、とくに問題はなかった。

#### 4) 併用薬および対症療法

ビタミン B6 欠乏、亜鉛欠乏、鉄欠乏性貧血などの合併症が報告されているが稀である。筆者は、併用薬を用いないことが多いが、ビタミン B6 を 5~10mg/日、1 日 1~2 回の経口投与を実施した例もある。劇症肝炎型 2 例の急性期は肝不全や意識障害等に対する対症療法を積極的に実施した。

#### 5) 治療成績について

劇症型を示した 2 例は上述のごとくであった。残り 23 例は、いずれも順調な経過を示している。ただし、約 30%の症例にて、血清 AST・ALT 値が経過中に上昇したため、D-Pc の投与量を 20~25mg/kg/日に増量することにより数カ月~12 カ月の間に正常値に復することが多かった。怠業する例は、思春期から青春期になると認められた。いずれの症例も顕症例はないが、検査上、超音波所見にて肝硬変へ進展した例が存在したが、多くは軽度の肝障害パターンであった。したがって、長期に治療を行っている症例から判断して確実に発症が予防されていると判明した。

〔小括〕 3 歳児を中心とした Wilson 病マスクリーニングにて発見された患児の治療基準案(治療指針)の改訂について

0~7 歳の間に診断され、治療を行った 25 例の成績から以下の結論を得た。(1) 3~5 歳の間に治療を開始するとよい、(2) 血清 AST・ALT 値が上

昇している例は、銅キレート薬(D-Pc)を第一選択薬として治療を開始する(25mg/kg/日、食間空腹時、1日2~3回内服)。(3)血清AST・ALT値が初めから正常の範囲内の場合およびD-Pc等の銅キレート薬治療により正常値になった場合(安定維持期)は、①亜鉛薬(亜鉛として1~2mg/kg/日、食後30~60分、1日2~3回内服)のみ、②銅キレート薬の維持量(D-Pc)2.5~15mg/kg/日、食間空腹時、1日2~3回内服)のみ、③亜鉛薬と銅キレート薬の併用、のいずれかで治療する。血清AST・ALT値(年数回)および尿中銅排泄量を目安に治療を行う。(4)低銅食の実施(銅の多い食品の摂取を控える)、(5)対症療法(必要に応じて行う)、(6)治療は生涯継続する、以上のごとくとする。

## 考察

今年度は、0~7歳の間に発見され、治療を行っているWilson病幼若児例について、自験例を中心に検討を行い、3歳児を中心として本症のマススクリーニングが行われ、一次スクリーニング陽性者の確定診断法および治療基準案(治療指針)の改訂を行った。

### 1. 幼児期発見のWilson病確定診断法

3歳児を中心としたWilson病マススクリーニングの一次スクリーニング陽性者に対する確定診断は、難しい症例もあり、いくつかの条件設定が必要となった。自験幼若本症症例は、肝生検を実施した全例において、3歳以下の症例であっても、すでに肝銅含量が著増し、いわゆる200 $\mu$ g/g肝湿重量以上というWilson病の診断基準を満たしていた。血清AST・ALT値は、3歳未満の症例において2例が正常値を示したが、3歳以上の症例はすべて上昇していた。ここに、示した症例は、他の疾患にて医療機関を訪れて血液検査によって、血清AST・ALT値の上昇があり、精査の結果、本症と診断された症例ばかりが含まれているため、すべての本症症例がこの時期に、血清AST・ALT値の上昇があるかどうかは不明といわねばならない。本症を確定診断するときに、最も重要な所見は、尿中銅排泄過多の証明である。3~5歳の本症症例において、肝銅含量はWilson病診断基準を満たすほど増加しているが、尿中への銅排泄の診断基準を満たすほど増加していない症例の存在することが今回の検討で判明した。血清Cp値が低値であり、尿中銅排泄が増加してい

ればWilson病と診断してよい。血清Cp値が低値であり、尿中銅排泄増加が十分でない場合には、遺伝子解析が先ず行われる。遺伝子解析の結果、異常が判明しないときは数年間の年数回のfollow upにて、尿中銅排泄増加するのを持つことも可能である。6歳までに尿中銅排泄増加がなければ、Wilson病患者ではなく、保因者、他の要因による低Cp血症と思われる。侵襲的ではあるが、肝生検による肝銅含量測定は、確定診断には重要な意味を持ち、説明と同意のもとに実施することも必要な場合がある。

### 2. 幼児期発見Wilson病患者の治療基準案(治療指針)の改訂について

今回の改訂の骨子は、亜鉛薬(未承認薬・薬価未収載)の導入である。血清AST・ALT値の上昇がなかったり、銅キレート薬治療により正常化した場合に亜鉛薬の有効性を加味して導入した。そのほかは、平成12年度の厚生科学研究の本研究班の分担研究報告書の記載とほぼ同じである。

## 結論

3歳児を中心とした尿を用いて、尿中Cp値を指標としてWilson病マススクリーニングのパイロットスタディが実施されている。パイロットスタディ中に、本症患者がさらに発見されると思われる。また、実際にマススクリーニングが実施される日の近いことも考えて、本症スクリーニングの陽性者の取扱いとして、確定診断へのプロセスを示した。また、3歳児を中心として確定診断された本症患者の治療基準案(治療指針)を策定した。

## 文献

- 1) 青木継稔、清水教一、山口之利、藤井秀樹、中園宏紀：マススクリーニングで発見されたウィルソン病患者(者)の治療指針(案)の策定に関する研究、平成12年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書(第1/7)、p450-452、平成13年3月(2001)。
- 2) Brewer GJ: Wilson's disease. A clinician's guide to recognition, diagnosis and management. pp1-189. Kluwer Academic Publishers, Boston/Dordrecht/London, Massachusetts, 2001.
- 3) 青木継稔、山口之利：Wilson病に対する亜鉛療法。小児科、14(11):1623-1630, 2002.

分担研究：マススクリーニングの効率的実施に関する研究

便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニング

－栃木県における8年間の歩み－

研究要旨

栃木県では1994年から、胆道閉鎖症の早期発見・早期手術を目的とし、便色調カラーカード（以下、カード）を使用してマススクリーニングを行ってきた。この方法は、カードを母子手帳に挟み込んで保護者に配布し、1か月健診時に児の便色調に該当する番号を記入して持参させるもので、本症に特有の淡黄色便を発見し患児に対して生後60日以内に肝門部空腸吻合術を施行することを企図している。結果は受検者総数115,226名、受検率86.9%、発症率約9,600出生に1人、感度78.6%、特異度100%、陽性適中率15.9%で、発症した14名の患児のうち9名が生後60日以内に手術を受け、10名が黄疸および肝移植なしに生存し、そのうち7名は6歳以上達していた。本法は1健康生存年延長当たりにかかる費用が8万円であり、この値は世界的に効果の認められたフェニルケトン尿症、クレチン症のマススクリーニングと匹敵していた。胆道閉鎖症の早期発見および長期予後の改善に極めて有効なマススクリーニング法であり、一日も早く全国的規模で実施すべきである。

研究協力者

松井 陽(筑波大学臨床医学系小児科)  
須磨崎 亮(筑波大学臨床医学系小児科)  
長谷川 誠(筑波大学臨床医学系小児科)  
牧 たか子(筑波学園病院小児科)  
桃谷 孝之(自治医科大学小児科)

便3種類に1-3番、健康児の便4種類に4-7番と番号を付け、母子手帳にカードを挟み込んで配布した。保護者は1か月健診直前に児の便とカードを比色して、最も近いと思う便色の番号を選んで記入した。1か月健診時（またはそれ以前）に、担当医はカードを回収して番号を確認した。保護者の申告した番号が1-3のどれかであった場合には、その場で健診担当医が黄疸の有無、便色調を診察の上、自治医科大学小児科胆道閉鎖症マススクリーニング部へ電話またはFAXで連絡し、相談の上、精査計画を組んだ。保護者の申告した番号が4-7のどれかであった場合には、健診担当の産科医からはガスリー濾紙と共に栃木県保健衛生事業団へ、小児科医からは自治医科大学胆道閉鎖症マススクリーニング部へ、カードをまとめて1週間毎に郵送した。

研究目的

便色調カラーカードを用いた胆道閉鎖症のマススクリーニングにより、胆道閉鎖症患児の手術成績および長期予後を改善できるか否かを推定する。

研究方法

生後約1か月の胆道閉鎖症患児および同月齢対照健康児の便カラー写真をカードに印刷し、患児の淡黄色

## 研究結果

栃木県では1994年8月1日から2001年7月31日までの8年間に出生児135,143名のうちの115,266名(86.9%)がこのマススクリーニング検査を受けた。この期間に栃木県に育成医療を申請し、本県で出生しかつ胆道閉鎖症と確認された患児は14名で、全員、本マススクリーニングを受検していた。したがって発症率は出生9,653人に1人(135,143/14)であった。この14名のうち、1か月健診以前に淡黄色便を呈してマススクリーニング陽性となった患児は11名で、感度は78.6%だった。11名のうち3名は1か月健診を受ける前に看護師または医師によって淡黄色便を発見されていた。マススクリーニング陽性だった11名は、生後平均53.9日で肝門部空腸吻合術手術(以下、手術)を受け、うち8名が黄疸なく生存していた。マススクリーニング陰性だった3名は生後平均65.3日で手術を受け、うち2名が黄疸なく生存していた。患児全体では14名中9名(陽性児8名、陰性児1名)が生後60日以内で手術を受け、10名が肝移植を受けずに黄疸なく生存していた。一方、マススクリーニングで異常便色調番号を記入された児は69名であり、そのうち11名が胆道閉鎖症と診断されたので、陽性適中率は15.9%だった。また、特異度は100%だった。

(表-1、表-2)

## 考察

今回は胆道閉鎖症のマススクリーニングに関して、栃木県における8年間の歩みを患児の術後中長期成績を加えて総括した。結果は、受検率、感度、特異度、陽性適中率、生後60日以内の早期手術率のいずれをとっても、初期のものと基本的に変わりなかった。また黄疸無く、また肝移植なしに長期生存した患児も6年以上が7名、2年以上が9名(いずれも14名中)と、日本全体の10年生存率16.1%と比べて高率と推定された。このマススクリーニングの長所は、ほぼ100%と受検率の高い1か月健診の機会と、異常便色

調の情報源として児の便を日常的に観察できる母親を判定に利用している点、および便色調の表現を番号付けしている点にある。一方、短所として、胆道閉鎖症には生後30日以降に淡黄色便を発症する遅発例があるため、この時点で検査を行う限り偽陰性をゼロにすることはできない。しかし現在行っているように、カードの色調部分を保護者の手元に残すなどの工夫によって、便色調に対する保護者の関心を高める波及効果を期待できる。また食事を変更すればよいフェニルケトン尿症、甲状腺ホルモンを内服すればよいクレチン症と異なり、胆道閉鎖症の予後改善には、手術成績のよい外科医を選択する必要がある。胆道閉鎖症のマススクリーニングには、そうした外科医を紹介できるという優れた利点がある。

便色調カラーカードを用いた胆道閉鎖症のマススクリーニングは、1994年から栃木県で、1999年から茨城県で、2000年から札幌市で、2001年から岩手県で、2002年から台北市で開始されており、米国でも採用を検討している。本法によるマススクリーニングは、患児1人の1健康生存年延長当たりにかかる費用が8万円であり、ムコ多糖症、Wilson病、妊婦不規則抗体のそれに比べて遙かに優れている。またこの値は世界的に医療経済効果の認められたフェニルケトン尿症、クレチン症のマススクリーニングと匹敵することが判明している(平成7年度報告書)。わが国における小児肝臓移植の大半を本症患者が占めること、ドナーとして健康な保護者を必要とすること、免疫抑制剤の長期服用による副作用を考える時、厚生労働省は本マススクリーニングを一日も早く全国的規模で導入して、本症患者の長期予後およびQOLを改善すべきである。

## 結論

便色調カラーカードを用いた胆道閉鎖症のマススクリーニングを導入することによって、胆道閉鎖症の早期発見及び黄疸消失率を改善し、黄疸無く肝移植なしにQOLの良い長期生存を期待できる。以上からわが



国では、便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニングを、早急に全国的規模で実施すべきである。

文献

- 1) Matsui A et al. Lancet 1995,345:1181.
- 2) 松井 陽、他.平成9年度本報告書 p64-66.
- 3) 松井 陽、他.平成7年度本報告書 p76-78.
- 4) 松井 陽、他.平成8年度本報告書 p214-216.
- 5) 久繁哲徳、他.平成7年度本報告書 p103-106.
- 6) 松井 陽、他.平成10年度本報告書 p383-385.
- 7) 松井 陽、他.平成11年度本報告書 p403-404.
- 8) 松井 陽、他.平成12年度本報告書 p563-565.
- 9) 松井 陽、他.平成13年度本報告書.

表-1

		胆道閉鎖症		
		Yes	No	
淡黄色便	Ye	11	58	69
	No	3	115,914	115,917
		14	115,252	115,266

表-2

患児一覧						
患児	性	便色 検査日齢	申告者	手術 日齢	黄疸 (年齢)	その他
1	F	3 (30d)	母	45d	なし (7y)	
2	F	3 (28d)	母	58d	なし (7y)	
3	M	3 (13d)	看護師	42d	なし (7y)	
4	M	3 (28d)	看護師	66d	なし (7y)	
5	F	5 (28d)	母	64d	持続	肝移植
6	F	5 (27d)	母	54d	なし (7y)	
7	M	3 (21d)	母	52d	なし (6y)	
8	M	5 (29d)	母	78d	なし (6y)	
9	F	3 (12d)	医師	18d	再発	死亡
10	F	3-4 (37d)	医師	37d	なし (3y)	
11	M	3 (30d)	母	84d	なし (2y)	
12	F	3 (32d)	医師	40d	再発	
13	F	3 (31d)	母	124d	持続 (2y)	
14	M	3 (5d)	看護師	27d	なし (23m)	

分担研究：マスキングの方法及び対象疾患に関する研究

札幌市で実施する胆道閉鎖症スクリーニング

研究要旨

札幌市では便色調カラーカード方式による胆道閉鎖症スクリーニングを平成13年5月より開始した。その方法は、カラーカードを母子手帳の1ヶ月健診の個所に綴じこみ、1ヶ月健診時に健診医を通して衛生研究所に回収する。衛研で判定を行い、異常の場合は新生児スクリーニングと同様の手続きで精密検査を行う。平成13年度は11,265例実施し、実施率は80%で患児を1例発見した。平成14年度は12月までで11,223例実施し、実施率は96%で患児を1例発見できた。いずれの患児も目標である60日以内の手術が行え、手術後順調に経過している。この間精密検査を行った18例のうち、3例は乳児肝炎、1例は細菌性胆管炎で治療観察中である。

研究協力者

藤田晃三、水嶋好清、西野茂幸、竹下紀子  
花井潤師（札幌市衛生研究所）  
窪田 満（北海道大学医学研究科小児科）  
佐々木文章（北海道大学医学研究科小児外科）

木県、茨城県と共通とした。

(2)検査用紙の配布

便色調カラーカードの検査用紙を母子健康手帳の1か月健康診査部分に綴じ込み、その母子健康手帳を札幌市内各保健センター（10ヶ所）において平成13年4月から配布を開始した。

研究目的

胆道閉鎖症は、生後60日以内に肝門部空腸吻合術（葛西手術）を行うことにより良好な予後が期待できる疾患であり<sup>1)</sup>、便の色調が灰白色から淡黄色となることを利用して、松井らは便のカラー写真を配した便色調カラーカードを使用する検査法を開発し、スクリーニングに応用した<sup>2,3)</sup>。

札幌市では母子保健行政の充実を図る目的で、平成13年度から、マスキング事業に新たに胆道閉鎖症を追加したので<sup>4)</sup>、その概要について報告する。

母子健康手帳からの回収が本格的に可能となるのは同年10月以降となることや、綴じ込みしていない母子健康手帳に対応するため、5月より検査用紙のみを医療機関及び各保健センターに配備し配布した。

(3)回収方法

検査用紙の回収は1か月健診を受ける医療機関を通じて、衛生研究所に郵送する体制を整備した。また、一部直接保護者から郵送できるように検査用紙はハガキ形式とした。

(4)検査体制

1か月健診時に回収された検査用紙は健診の都度、新生児代謝異常検査用封筒にて衛生研究所に郵送することとした。衛生研究所はカード回収と判定及び精密検査の手続きを担当する。また、実際に診療に当たる小児外科の専門医をコンサルタントとして委嘱した。

研究方法

(1)胆道閉鎖症検査用紙

胆道閉鎖症検査用紙（以下「検査用紙」、図1）は便色調カラーカード方式とし、便カラー写真は柄

## (5)判定方法と事後処置

便の色調の判定は、1 から 3 番が記載された場合を陽性と判定し、保健センターを通じて保護者あて精密検査の受診の説明を行い、小児外科専門医による臨床的な検査を実施する。

また、生後 2 か月頃までに便の色調が白っぽく変化してきた場合には、手元にあるカラー写真で確認し、保護者が直接衛生研究所へ電話連絡するよう記載した。このことにより、遅れて発生する患児の発見に努めた。この場合も、1 から 3 番に該当する場合は精密検査の対象とした。

## 研究結果

### (1)事業化の状況

札幌市の検査用紙の作成にあたって、便の写真と印刷時の色合いがこの検査で最も重要なため、栃木県等と同一の7種のカラー写真(第3版)を使用し、同一の印刷所で印刷時の微妙な色合いを調整し、文章やレイアウトは札幌独自のものを作成した(図1)。

母子健康手帳は厚生労働省からその書式が示されており、49 ページまでは全国統一で、1 か月健診時のページを改訂することは難しい。そのため、1 か月健診の保護者記載のページと医師記載のページの間にのり付けで検査用紙を綴じ込んだ。

札幌市医師会と医師会会員の協力と理解を得て本スクリーニングを新生児マススクリーニングの一環として捉え、郵送に係る経費やインフォームドコンセントの対応などすべて新生児のスクリーニングシステムの中で行うこととした。

精密検査医療機関は手術経験が豊富で術後管理が行き届いている必要があり、実際に診療に当たる専門医にコンサルタントを委嘱し、術後管理や追跡調査等の体制確保を図った。

保健センターでは、母子健康手帳の配布時の説明、母親教室での啓蒙、出生届出後の助産婦による訪問指導時の相談等この事業の普及を図った。

### (2)検査成績

平成 13 年度の成績は表 1 に示すとおりで、受検者は 11,265 名であり、受検率は前月の札幌市への届出出生数をもとに算出したが平均 80%で、精密検査を 13 名実施し本症患者が 1 名発見された。

平成 14 年度 12 月までの成績は表 2 に示すとおりで、受検者は 11,223 名であり、受検率は平均 96%で、精密検査を 5 名実施し本症患者が 1 名発見された。

精密検査の内訳は表 3 に示すとおりで、1 例目の患者は、生後 39 日で検査用紙(便色調番号は 3 番)が当所に送付され、42 日で精密検査を受け発見された。生後 55 日で手術を受け、黄疸も消失し、順調に経過している。

2 例目の患者は、検査用紙は 4 番で 1 か月時正常と判断されたが、その後保護者が色調の変化を心配して衛生研究所に連絡し、専門医を受診することとなり、患児と診断され、生後 58 日に手術が施行され順調に経過している。

精密検査を実施した 18 例のうち 3 番を記載してきたのは 4 例で、1 例は患児、2 例は遅延性乳児黄疸であった。3 及び 4 番を併記してきたのは 9 例で 1 例は乳児肝炎、5 例は遅延性乳児黄疸であった。1 か月の検査時点で正常であったが、その後便色調の変化を認め精密検査を実施した児は 5 例で、1 例は患児、2 例は乳児肝炎、1 例は細菌性胆管炎と診断された。カラー写真部分が母子健康手帳に残っており、便色調の変化に注意するように記載があることから、検査用紙提出後も保護者が関心を示していた。

## 考察

便色調カラーカードを用いた胆道閉鎖症マススクリーニングは、平成 6 年から栃木県で開始され<sup>5)</sup>、感度、特異度ともに優れており、また、費用便益効果については久繁らが検討し、その有効性が認められている<sup>6)</sup>。

本スクリーニングの 2 年目の受検率は 96%となった。これは母子健康手帳に検査用紙が綴じ込まれ

ていることや1か月健診での回収が順調に行われており、また、里帰り分娩等に対応するためはがき形式としていることも要因と思われる。

また、今回発見された患者は生後55日、58日で手術を受けることができたが、2例目の患児は1か月の検査では4番と見逃されている。しかし、便色調のその後の変化に注意するよう保護者への啓蒙とカラー写真部分が母子健康手帳に残っていることが発見につながった。保護者が不安に感じたときの相談窓口やその後のフォロー体制の確保が重要であり、目標の60日以内の手術が可能となるものと思われた。

精密検査を受診した児のうち3例は乳児肝炎、1例は細菌性胆管炎で治療観察を続けており、他の多くは一過性の遅延性乳児黄疸があった。白色便で発見される疾患には、胆道閉鎖症以外に乳児肝炎、胆管拡張症など胆汁排泄障害を呈する疾患が、偽陽性例の中に発見されるためこれらの早期治療効果も期待される。

また一方、受検者の中には札幌市以外の在住者もあり、公平な受検機会を提供する上でも胆道閉鎖症スクリーニングが広く全国的に実施され、多くの患

児が早期発見、早期治療されることを期待したい。

#### 文献

- 1) Kasai M. et al : Surgical treatment of biliary atresia. J Pediatr Surg 3: 665-675, 1968.
- 2) Matsui A. et al : Screening for biliary atresia. Lancet 345:1181, 1995.
- 3) 松井陽他：胆道閉鎖症. 小児内科 26 : 2067-2072, 1994.
- 4) 水嶋好清他：札幌市における胆道閉鎖症マスキリーニング, 日本マス・スクリーニング学会誌 12 (1), 23-28, 2002.
- 5) 松井陽他：便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマスキリーニング. 平成12年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書「効果的なマスキリーニング事業の実施に関する研究」: 563-565, 2000.
- 6) 久繁哲徳他：胆道閉鎖症スクリーニングの経済的評価. 平成7年度厚生省心身障害研究「新しいマスキリーニングのあり方に関する研究」: 103-106, 1996

表1 札幌市における実施状況(平成13年度)

年月	受検数	受検率	平均受検率	精査数	患者数
2001年5月	431	38%	50%	0	0
2001年6月	817	60%		1	1
2001年7月	1,031	84%	77%	0	0
2001年8月	985	78%		1	0
2001年9月	896	67%		1	0
2001年10月	1,124	92%	83%	0	0
2001年11月	1,025	88%		0	0
2001年12月	1,211	92%		1	0
2002年1月	1,428	120%	102%	3	0
2002年2月	1,094	84%		3	0
2002年3月	1,223	105%		3	0
合計	11,265	80%	80%	13	1

なお、実施率は前月の届け出出生数をもとに算出した