

ウイルソン病のマススクリーニング

東邦大学医療センター大橋病院小児科教授

清水 教一

(聞き手 山内俊一)

ウイルソン病のマススクリーニングについてご教示ください。

ウイルソン病は3万～3万5,000人に1人の頻度と先天性代謝異常症としてはわりあい頻度が高く、早期発見して早期治療すれば全く普通の生活ができるためマススクリーニングの非常によく適応疾患と考えます。事実、20年ほど前に3歳時検尿の尿中セルロプラスミンを測定してマススクリーニングをしようという試みもあり、それで2人も発見したという報告もありました。しかし、その後全く進展していません。これは何が問題で進展していないのでしょうか。代謝病専門医はウイルソン病のマススクリーニングは必要ないと考えているのでしょうか。

<埼玉県開業医>

山内 清水先生、ウイルソン病ですが、私どもは国家試験以来、ほとんどお目にかかれないですが、比較的多い疾患なのですね。何歳ぐらいの頃に発見されることが多い病気なのでしょうか。

清水 比較的幅広い年代で見つかることが多い病気ではありますが、発症のピークは10歳前後で小児科にかかる年齢で見つかることが多い病気です。ただ、成人になって何らかの症状、特に神経症状、精神症状等が出て見つか

る患者さんもいます。

山内 未発症のまま成人までくると考えてよいのですね。

清水 そういう方もいます。

山内 ほぼ全例、遺伝性と考えてよいのでしょうか。

清水 はい、遺伝子異常に基づく病気です。

山内 成人になりますと、どういったことがきっかけで判明することが多いのでしょうか。

清水 一つは、今まで肝障害があっ

たけれども、気がつかれずに、例えば健診や肝障害の症状、黄疸が出たりなどのかたちで見つかる方がいます。あとは、年長のウイルソン病の患者さんの場合は神経症状や精神症状が出やすいので、神経症状、不随意運動とか振戦が出て、そこからたどっていつて見つかることもあります。

あと、まれなケースですが、ウイルソン病の症状の中で有名なカイザー・フライシャー角膜輪というものがあります。これは例えば何も症状はないけれども、めがねやコンタクトを作るために眼科に行ったら、そこで何かおかしいと。よく見たらカイザー・フライシャー角膜輪だったと見つかる患者さんもいます。

山内 肝障害がきっかけでわかるケースは成人では比較的多いのでしょうか。

清水 そうですね。ただ、小児でも肝臓の障害がきっかけで見つかる患者さんのほうが現在は多分数は多いと思います。

山内 カイザー・フライシャー角膜輪は非常に有名ですが、これは全例ではないのですか。

清水 有名なわりには頻度は低く、成人の患者さんだとだいたい7～8割、神経症状が出ている患者さんでは比較的高頻度に見られるといわれています。小児の患者さんではおそらく3～4割ぐらいの患者さんにしか見られないの

で、これがあればウイルソン病を強く疑えるのですが、逆にないから考えなくていいということにはならないです。

山内 早期発見にはあまり役立たないのですね。

清水 はい。それは言えると思います。

山内 精神症状の好発年齢は何歳ぐらいになりますか。

清水 これは思春期以降と考えるといいかと思います。

山内 こちらも多少遅めの発症のケースに限られてくるのでしょうか。

清水 そうですね。

山内 さて、遺伝子疾患ということで、診断は遺伝子でいいのかと思うのですが、そうでもないのでしょうか。

清水 現在、ウイルソン病の診断に関しては、非常に有名ですが、血液中のセルロプラスミンが下がること、これが診断のきっかけになることが多いです。もう一つ大切なのが尿中の銅の排泄量が増えること。これはこの病気に非常に特徴的な検査所見です。血清セルロプラスミン値の低下と尿中銅排泄量の増加、この2つが合わさるとウイルソン病として診断ができると考えています。

山内 この検査のほうが特異度も非常に高いから、わざわざ遺伝子を調べなくてもいいと、そう考えてよいですか。

清水 そうですね。この2つの検査

で診断がつかないのだけれども、やはりウイルソン病が疑われるという患者さんに対しては、遺伝子の検査をすることがあります。

山内 遺伝子で100%確定するわけでもないのですか。

清水 ウイルソン病だと診断がついている患者さんの遺伝子解析をやって、全例で変異の状態を確認できるわけではありません。施設によって若干の違いはありますが、約80~90%ぐらいの陽性率しかないので、遺伝子検査ですべて診断がつけられる疾患ではないですね。

山内 微妙なケースでの確定診断となりますと、何になりますか。

清水 おそらくこの病気で一番検査として診断への信頼度が高いのは、肝臓中の銅含量の定量だと思います。

山内 これは生検になりますから、最後の手段になりますね。

清水 はい。遺伝子検査までのほかの検査に比べてやはり侵襲性が高くなってきますので、これは一番最後にくる検査という気はしています。

山内 この患者さんのスクリーニング検査の問題に戻ります。まず少し素人的な発想ですが、これは遺伝病なので、家系をたどっていったらこの病気があるようなケースがあるかと思えます。そういった家系をマークしていけばいいのではないかと思います。そういうわけでもないのでしょうか。

清水 ウイルソン病はいわゆる常染色体劣性遺伝病で、両親が保因者という家庭から患者さんが生まれてきます。しかし、保因者同士の家系を調べていても、なかなか患者さんに行き当たることは少ないですね。お父さん方、お母さん方の家系内どちらをたどってもウイルソン病の患者さんがいないという家系から、ぽっとウイルソン病の患者さんが出るケースがほとんどです。そういう意味ではご兄弟を調べることには意味があります。ウイルソン病の患者さんが見つかったときに、同胞を調べることは非常に重要です。けれども、家系をたどって、いわゆるハイリスク群を見つけるのは少し難しい病気かと思います。

山内 ということなのでこのマスキリーニングにくるのですが、まずマスキリーニングの現状はいかがでしょうか。

清水 現状、マスキリーニングは行われていません。ウイルソン病も2015年にガイドラインが出ましたが、そこに書いてあるのも、こういう患者さんを見たらウイルソン病を疑って、例えばセルロプラスミンの測定をしましょうというようなことは書いてあるものの、いわゆるマスキリーニングといって、何も症状のない皆さんに全例やるというようなシステムは、現在のところ全く動いていません。

山内 この質問の中に、20年ほど前

に行われていたのではないかとありますが、いかがでしょうか。

清水 実は今までに3つ、このウイルソン病スクリーニングのいわゆるパイロットスタディが行われています。1つは1993年から約2年間、新生児マススクリーニングの濾紙血を用いて、その中のセルロプラスミンの値を測るかたちで行われていました。ただ、これは累計12万人ぐらいにスクリーニングのパイロットスタディができたのですが、患者さんが発見されなかったので、この方法では非常に難しかろうとなりました。血清セルロプラスミンというのは、新生児期に生理的に低い状態を示します。ですから、そこで患者さんと健常児の区別をつけるのが非常に難しかったということだろうと思います。

山内 一般的には新生児期の血液が利用できない、これが大きな障害と考えてよいのですね。

清水 そうですね。

山内 それ以外にも、何万人に検査をして何人という発見率は、ほかの代謝性疾患に比べて特に悪いとか、そういったものはないのですか。

清水 それはないと思います。質問にもあるように、尿中のセルロプラスミンを測る方法のパイロットスタディも行われていました。これは約5万人に検査をして、たしか3人か4人見つかっていると思いますので、確率とし

ては悪くない。それ以外にも、乳幼児の血液を、通常の採血の血液からセルロプラスミンを測ったスクリーニングのパイロットスタディもありますが、これも2万数千人のスタディをして、3人ほど患者さんが見つかっています。ある一定以上の年齢のお子さん方に対して、血液や尿のセルロプラスミン値を測るのは、比較的高い確率でこの病気を見つけられる方法になるかと考えています。

山内 一定年齢というと、何歳ぐらいでしょうか。

清水 多少個人的な見解も入りますが、私は3～5歳ぐらいまでを想定しています。

山内 3歳ぐらいで採血する難しさですね。

清水 おそらくそこが一番のハードルだと思っています。3歳のときに採血をするという仕組みを作るということ。あとは今、3歳児健診で蛋白尿のスクリーニングをしている自治体もあるはずなのですが、その尿を別の代謝病のスクリーニングにわざわざ持っていくところに、おそらく難しさがあります。どちらかというと、そういうシステム作りのハードルの高さが、このウイルソン病のマススクリーニングがうまく進まない最大の理由かと考えています。

山内 どうもありがとうございます。