

質問4. 本調査の結果に基づいて、さらに詳しい調査研究を行いたいと考えています。その場合は匿名で患者のカルテ上の情報を引き続きご提供いただけますか。

1) できます ()

2) できません ()

質問5. Menkes 病および occipital horn 症候群に関する診療情報の入手方法やご治療に関するご質問・ご要望などを伺います (自由記載)。

質問6. 疑わしい患者さんがおられましたら、ご連絡いただければ幸いです。確定診断にご協力させていただきます。

質問は以上です。ご協力いただき、誠にありがとうございました。本調査につきまして、何かご不明な点などございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。

連絡先： 〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

帝京大学医学部小児科 遺伝代謝研究室 藤澤千恵、児玉浩子

Tel:03-3964-1211 内線 1494 Fax:03-3579-8212

E-mail: nanchi22@med.teikyo-u.ac.jp

Menkes 病

1. 病因・病態

本症は銅輸送 ATPase (ATP7A) 遺伝子異常症で、銅欠乏により重篤な中枢神経障害、結合織障害をきたす X 染色体劣性遺伝性疾患である。正常では、ATP7A は肝細胞以外の細胞のゴルジ体膜に存在し、サイトソルからゴルジ体への銅輸送および銅の細胞外分泌を司っている。本症患者では経口摂取した銅は腸管に蓄積し体内に分泌されず、重篤な銅欠乏になる。さらに脳血液関門にも銅が蓄積し、血液から神経細胞への銅輸送が障害され、神経細胞はさらに重篤な銅欠乏になる。銅欠乏により銅酵素 (チトクローム C オキシダーゼ、リシルオキシダーゼ、ドーパミンβヒドロキシダーゼなど) の活性が低下し、様々な障害をきたす。

2. 症状

頭髪が特徴的で、縮れ毛、赤毛で、新生児期から見られることが多い。低体温エピソードも特徴的であるが一般に見逃されている。胎児期の銅蓄積量が徐々に減少し、生後3か月頃より重篤な銅欠乏症状が出現する。すなわち、低体温、痙攣、発達遅延、体重増加不良、硬膜下出血などで発症する。痙攣は難治性で、退行現象をきたし、全くの寝たきり状態になる。骨粗鬆症が進行し、骨折を起こしやすい。結合織異常による血管壁障害で、血管蛇行や頭蓋内・内臓出血でしばしば致命的になる。巨大膀胱憩室が発症し、憩室破裂により致命的になる場合もある。

症状：頭髪異常 (縮れ毛、赤毛、脱毛)、低体温、生後3か月頃から発達遅延、痙攣、硬膜下出血、筋力低下、膀胱憩室、血管蛇行、骨粗鬆症

3. 治療法

現在、ヒスチジン銅による皮下注射が行われているが、治療開始が生後3か月以降の神経症状が発症してからでは、神経障害に対して全く効果がない。しかし、脳血液関門の病態が未熟な新生児期に銅の皮下注射を開始すれば神経障害は予防できるとされており、発症前の早期診断法が待たれている。しかし結合織異常はヒスチジン銅皮下注射でも予防・改善できない。新規治療法の開発が切望されている。



特徴的な頭髪



著明な筋力低下

occipital horn 症候群

1. 病因・病態

責任遺伝子は Menkes 病責任遺伝子である ATP7A である。遺伝子変異はスプライトサイト変異が多く、ATP7A 活性がある程度残存している。ATP7A は正常では細胞からの銅分泌に参与している。腸管での ATP7A 活性低下で、腸管での銅吸収が障害され、体内は銅欠乏になる。銅欠乏は銅酵素（チトクローム C オキシダーゼ、リシルオキシダーゼ、ドーパミンβヒドロキシダーゼなど）活性の低下をきたし、様々な症状を呈する。本症患者では残存酵素活性の残存程度により、症状の程度も様々である。本症は銅酵素であるリシルオキシダーゼ活性低下による結合織異常が特徴である。

2. 症状 主症状は筋力低下、小脳失調、皮膚過伸展で

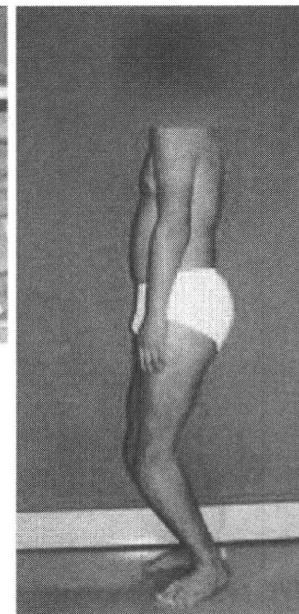
他に膀胱憩室、血管蛇行、骨粗鬆症が見られることが多い。

精神発達 は正常～軽度低下と症例により異なる。

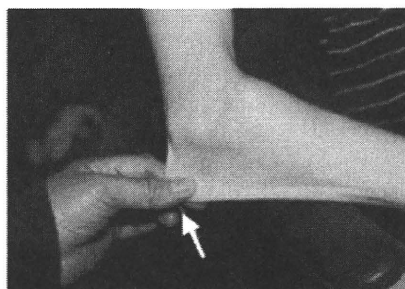
検査所見：後頭骨に角様変化が見られるのが特徴である。血液検査では血清セルロプラスミン、銅は正常～低値。培養皮膚線維芽細胞の銅濃度高値

3. 治療法

現在、有効な治療法は報告されていない。



後頭骨の角様変化



皮膚過伸展

平成 23 年 2 月 4 日
帝京大学医学部小児科
児玉 浩子

Menkes 病・occipital horn 症候群 2 次調査のお願い

拝啓

余寒の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

昨年度は厚生労働省の研究である、「Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発」アンケートにご回答いただきありがとうございます。多くの先生方、施設にご協力いただき無事 1 次調査を終えることができました。

今回、2 次調査としてより詳しい情報をまとめる事となりました。2 次調査を行うことにより Menkes 病・occipital horn 症候群について更なる検討を行う予定です。

ご多忙のおり、大変恐縮でございますが、わかる範囲で結構ですので本調査にご協力いただけますようお願い申し上げます。同封した調査票にご記入いただき、同封されている封筒にて、**3 月 31 日まで**に帝京大学小児科遺伝代謝研究室までご返送いただければ幸いです。

御回答いただきました調査結果は、本研究班の基礎資料として使われるほか、学会やホームページなどでの発表という形で活用させていただきます。調査結果の公表に際しましては、個々の施設名は伏せた状態で公表いたします。また、調査結果はご協力いただきました皆様にもフィードバックさせていただく予定です。

何かご不明な点などございましたら、下記の連絡先までお問い合わせいただけますようお願いいたします。

敬具

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 (H22-難治-一般-216)

研究代表者 児玉浩子 (帝京大学医学部小児科)
研究分担者 小川英伸 (帝京大学医学部小児科)
藤澤千恵 (帝京大学医学部小児科)
新宅治夫 (大阪市立大学大学院医学研究科小児科)
清水教一 (東邦大学医学部小児科)
黒澤健司 (地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター)
顧艶紅 (独立行政法人国立成育医療研究センター研究所)

連絡先

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

帝京大学医学部小児科 遺伝代謝研究室

児玉浩子、藤澤千恵

TEL:03-3964-1211 内線:1494 FAX:03-3579-8212

E-mail: nanchi22@med.teikyo-u.ac.jp

3 検査値

3 検査値		診断時頃(治療前) (年 月 日)	ヒスチジン銅治療開始後 (年 月 日)	最近 (年 月 日)	
血中	赤血球 (万/ μ L)				
	Hb (g/dL)				
	血小板 (万/ μ L)				
	白血球 (%)	好中球			
		好酸球			
		好塩基球			
	AST (U/L)				
	ALT (U/L)				
	LDH (%)				
	ALP (%)				
	乳酸 (mg/dL)				
	ビルビン酸 (mg/dL)				
	銅 (μ g/dL)				
セルロプラスミン (mg/dL)					
尿中	蛋白 (mg/dL)				
	糖 (mg/dL)				
	NAG (U/L)				
	β 2ミクログロブリン(μ g/ml)				
髄液	乳酸 (mg/dL)				
	ビルビン酸 (mg/dL)				
	ノルアドレナリン/ドーパミン比				

4 その他;特記すべきことなど

平成22年度「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業」

テーマ 3班合同公開シンポジウム

「難病・希少疾患を 理解し克服する」

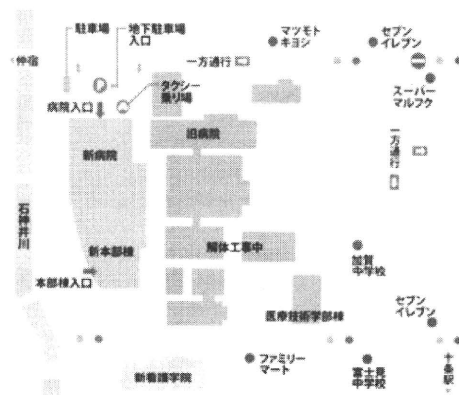
2月 平成23年
27日(日)
午前11時～午後4時半



【会場】 帝京大学講堂
本部棟4階・第1会議室
住所:東京都板橋区加賀2丁目11-1
電話:03-3964-1211(代表)
内線1494(小児科遺伝代謝研究室)
当日の連絡先:児玉浩子携帯090-9956-0772

【定員】 100名
事前申し込みが必要です
下記宛てにFAXでお申し込み下さい
FAX:03-3579-8212
帝京大学小児科: 厚生労働省難治性疾患
合同シンポジウム宛て

【参加費】 無料



地図 (<http://www.teikyo-u.ac.jp/hospital/guidance/map/index.html>)

【主催】

- ・Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発(研究代表 帝京大学 教授 児玉浩子)
- ・小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究(研究代表 大阪市立大学 教授 新宅治夫)
- ・Aicardi-Goutières症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究(研究代表 東京工業大学 教授 一瀬 空)

3班合同公開シンポジウム 「難病・希少疾患を理解し克服する」

【テーマ】 難病・希少疾患の理解と克服

- (1) Menkes病・occipital horn症候群の調査、診断と治療
- (2) 小児神経伝達物質病の診断と治療
- (3) 遺伝性ジストニアなどビオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断と治療
- (4) 難病・希少疾患の家族からの要望



11:00	開場	開会の辞: 見玉 浩子 (帝京大学医学部小児科 教授)	14:20	第3部	一瀬 班 座長 一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授) ① ジストニアの分類と治療の現状について 演者: 長谷川 一子 (国立病院機構相模原病院) 豊島 暁 (秋田大学医学部医学教育センター) ② モデルマウスから神経活動を記録することにより ジストニアの発症機構を解析する 演者: 南部 寛 (自然科学研究機構生理学研究所) ③ ビオプテリン代謝異常モデルマウスを用いた ジストニア発症機構の研究 演者: 一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)
11:05	第1部	児玉 班 座長 見玉 浩子 (帝京大学医学部小児科 教授) ① 難治性疾患克服事業「Menkes病・occipital horn症候群の 発症頻度、早期診断法、治療法開発」の意義 演者: 見玉 浩子 (帝京大学医学部小児科) ② Menkes病・occipital horn症候群の実態調査報告 演者: 藤澤 千恵 (帝京大学医学部小児科) ③ Menkes病モデルマウスでの新規治療の検討報告 演者: Wattanaporn Bhadrprasit (帝京大学医学部小児科) ④ Menkes病の新規治療の治療効果とmicroPETを 用いた分子イメージングの研究 演者: 武田 泰輔 (大阪市立大学医学部小児科学) ⑤ Menkes病・occipital horn症候群の新規治療の効果・問題点 演者: 小川 貴伸 (帝京大学医学部小児科)	15:20		休憩
12:20		昼食		15:30	第4部
13:20	第2部	新宅 班 座長 新宅 治夫 (大阪市立大学医学部小児科学 教授) ① 難治性疾患克服研究事業における 小児神経伝達物質病の戦略的意義 「世界に先駆けた日本発の革新的医薬品の創出を目指して」 演者: 新宅 治夫 (大阪市立大学医学部小児科学) ② 瀧川病の病態におけるドーパミンとセロトニンの役割 「発達期における脳のテリジン代謝の役割」 演者: 瀧川 昌也 (瀧川小児神経クリニック) ③ AADC欠損症の臨床症状 「先天性脳内ドーパミンとセロトニン欠乏による特質症状」 演者: 加藤 光広 (山形大学医学部小児科) ④ SSADH欠損症の臨床症状 「神経伝達物質GABAの異常による発達脳の障害」 演者: 夏目 淳 (名古屋大学医学部小児科)	16:00	第5部	
14:20					16:20

memo

Menkes病・occipital horn症候群の 実態調査、早期診断基準確立、治療法開発 (厚生労働省事業 H22-難治-一般-216)

研究代表者: 児玉浩子

研究分担者: 小川英伸、藤澤千恵、新宅治夫、
清水教一、黒澤健司、顧艶紅

Menkes病・occipital horn症候群(OHS)の歴史

1962年 Dr. Menkes
神経変性男児

1972年 Dr. Danks
銅輸送障害
(腸管での吸収障害、
小腸蓄積、体内は銅欠乏)

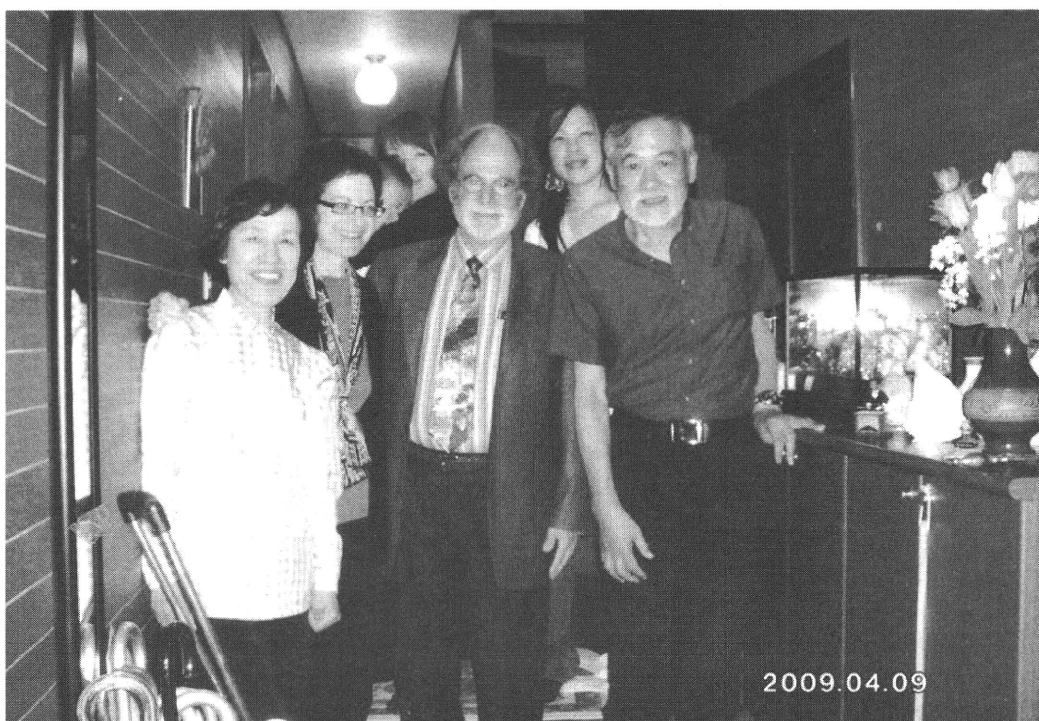
1974-5年 モデルマウス

1975年 Dr. Lazoff OHS

1993年 Dr. Packman
遺伝子(ATP7A) 同定



Dr. Danks と



銅の栄養学的意義

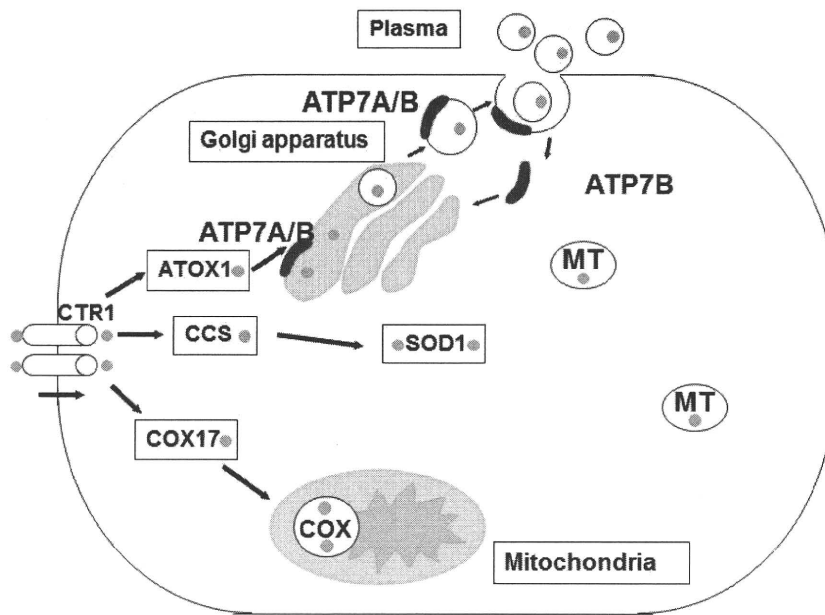
銅は必須微量元素

摂取量：1～3mg/日

生化学的機能：銅酵素 (cytochrome C oxidase, dopamine- β -hydroxidase, lysyl oxidase, tyrosinase, sulfhydryl oxidase, ceruloplasmin, peptidylglycine α -amidating monooxygenase, Cu/Zn-SOD)

欠乏症：貧血、白血球減少、結合織異常 (骨粗鬆、血管異常、膀胱憩室)、筋緊張低下、頭髮異常、知能障害、低血圧、心筋症

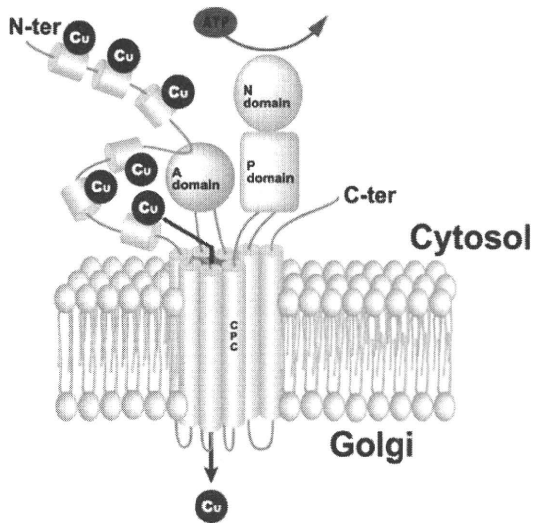
過剰症：神経障害、肝障害、腎尿細管障害、易ガン性



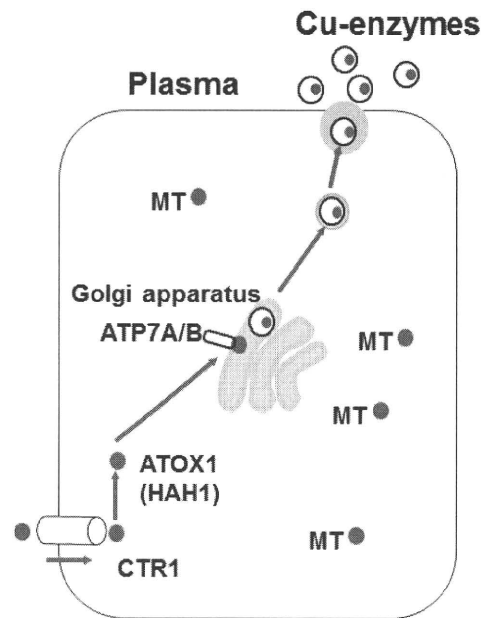
CTR1 : copper transporter 1 COX : cytochrome C oxidase
 ATP7A/B : copper-transporting P-type ATPase SOD : superoxide dismutase

銅の細胞内代謝

ATP7A/Bの構造と機能



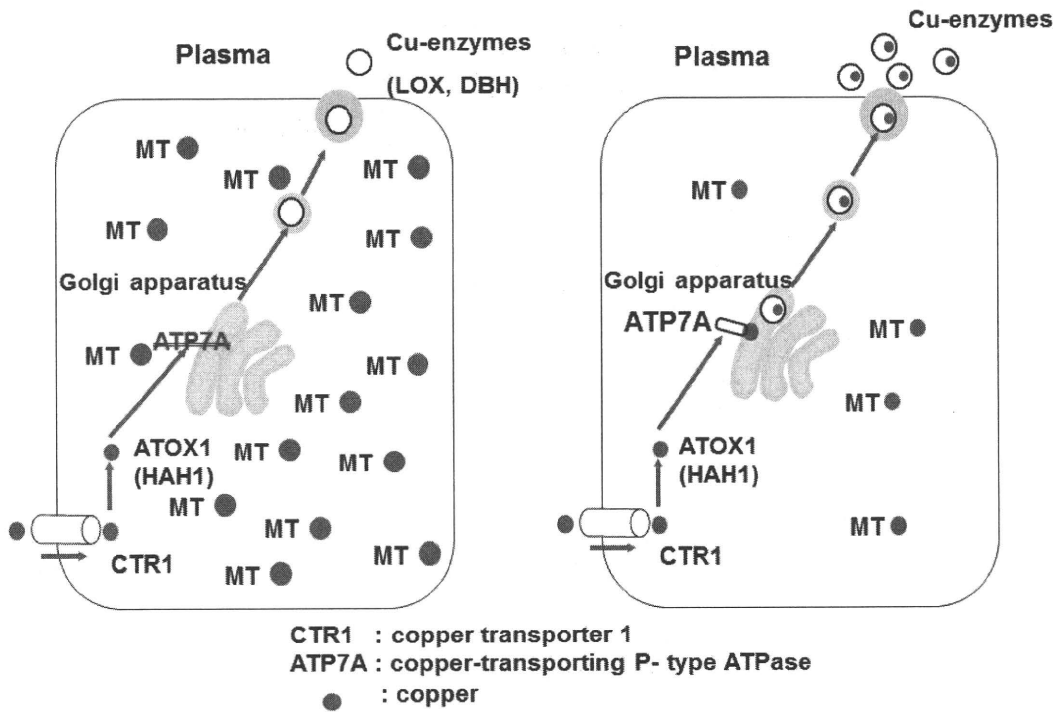
Schema of ATP7A/7B



CTR1 : copper transporter 1
 ATP7A : copper-transporting P- type ATPase
 ● : copper

Normal cells

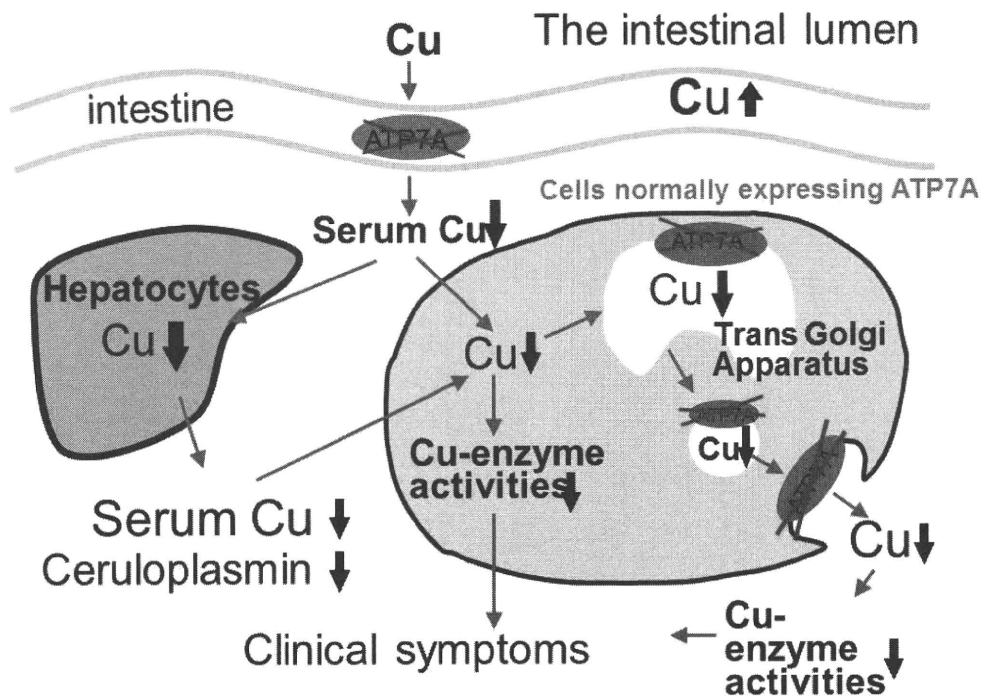
Menkes病の細胞内銅代謝病態



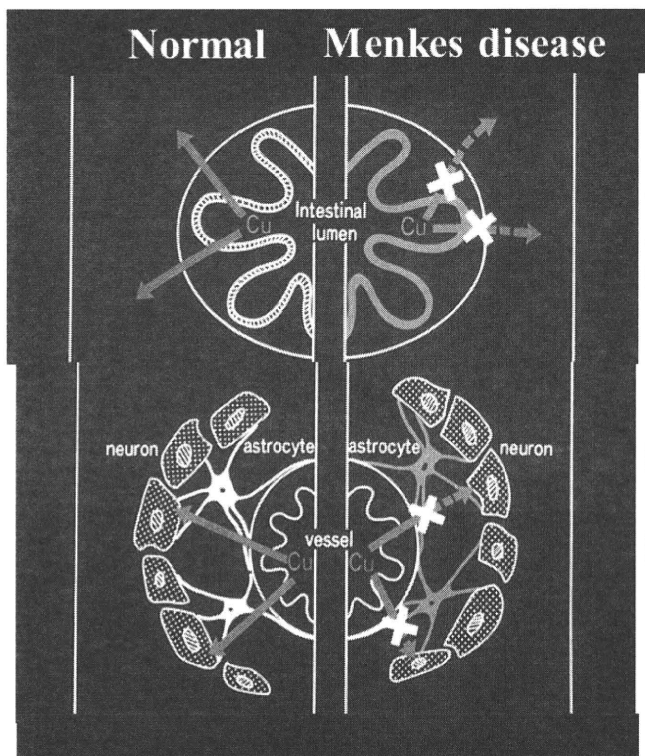
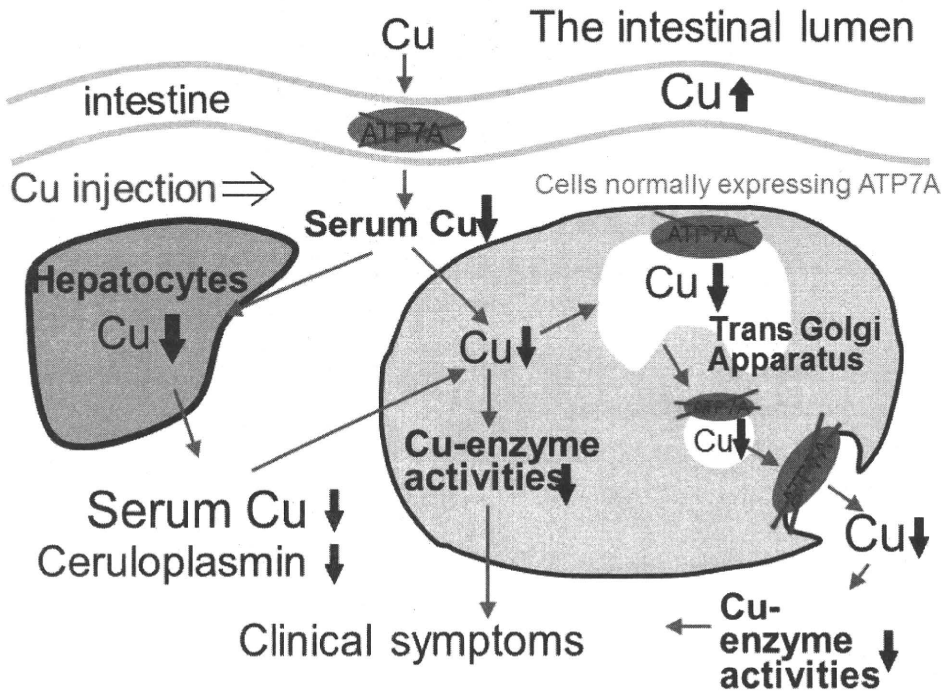
Menkes cells

Normal cells

Menkes病の体内銅代謝病態



Effects of Cu injections on Menkes Disease



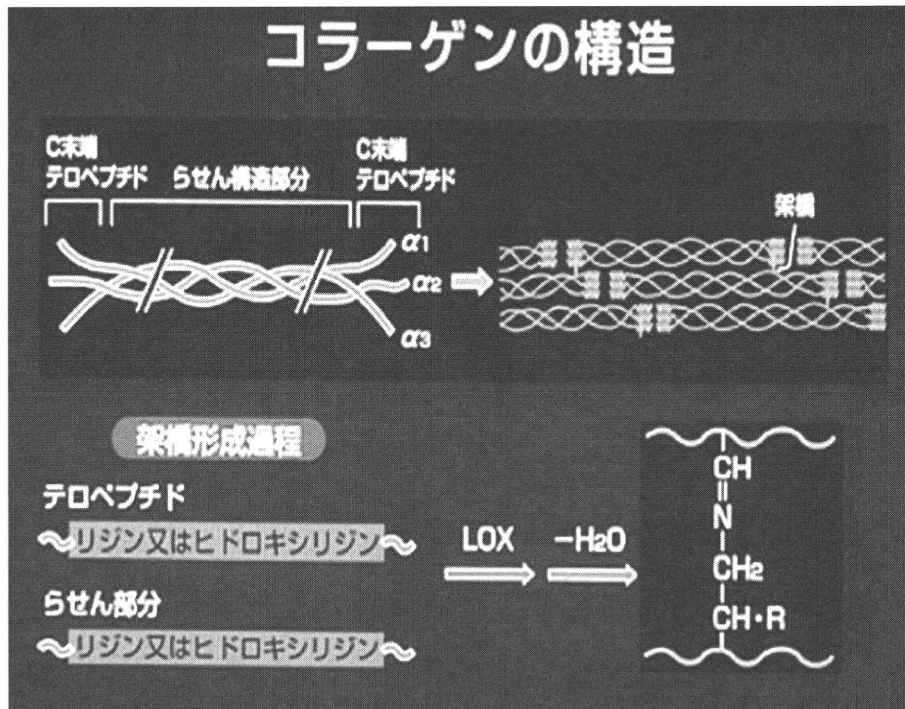
血液脳関門(BBB)にも腸と同様に銅蓄積病態がある。



BBBが未熟な時期に銅投与

BBBを通過させる治療法開発

Kodama H, et al. J Inheri Metab Dis 16:791,1993



リシルオキシダーゼ (LOX) : 分泌銅酵素、コラーゲン架橋の律速酵素

Menkes病で活性が低下する銅酵素と症状の関連

低下する銅酵素	症状 (胎内由来の銅が欠乏する生後2カ月以降に著明になる)
チトクロームCオキシダーゼ (ミトコンドリア)(CCO)	低体温 進行性脳障害(重篤)
チロシナーゼ (サイトソル)	皮膚色素低下(色白)
サルファヒドリルオキシダーゼ (サイトソル)	毛髪異常 (赤毛、捻転毛、結節性裂毛)
ドーパミン-β-ヒドロキシダーゼ (分泌酵素)(DBH)	血圧低下 血管脆弱(硬膜下出血、血管蛇行)
リシルオキシダーゼ(LOX) (分泌酵素)	膀胱憩室 皮膚過伸展 骨変化 (wormian born、骨粗鬆症、骨折)

Menkes病の症状・病態・治療反応性

・銅注射で効果ある酵素、症状

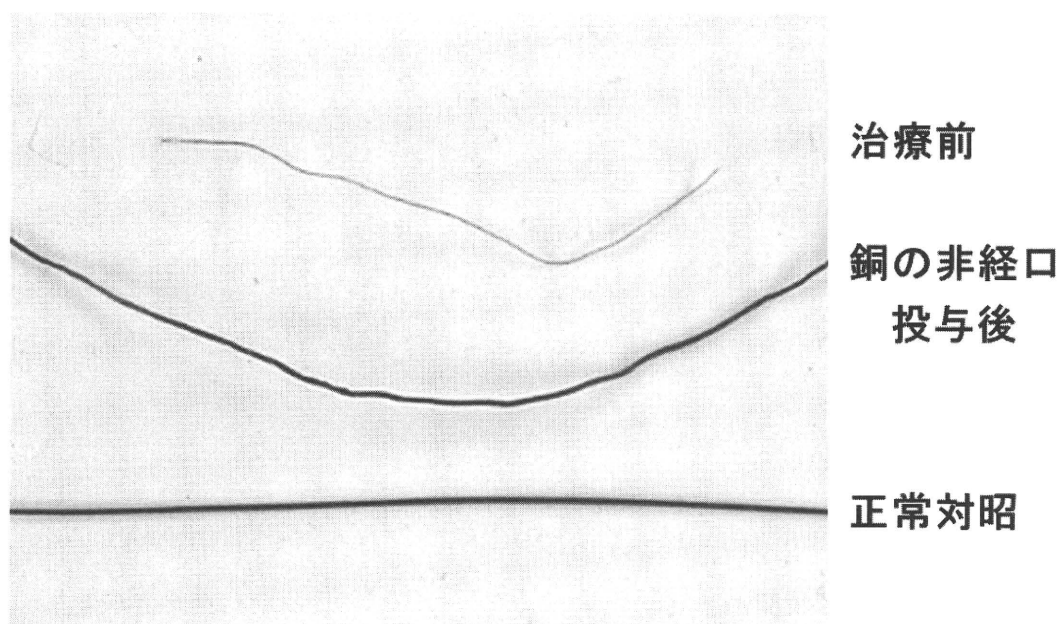
頭髪異常、色素減弱：サルフォディルオキシダーゼ
チロシナーゼ(サイトソル)

・銅注射のみでは効果が見られない酵素、症状

神経障害： 神経細胞チトクロームCオキシダーゼ
(ミトコンドリア、B.B.B.が未熟時は効果あり)

結合織異常(膀胱憩室、血管異常、骨粗鬆症)：
リシルオキシダーゼ(分泌酵素)

低血圧： ドーパミンβオキシダーゼ(分泌酵素)



メンケス病患者の頭髪

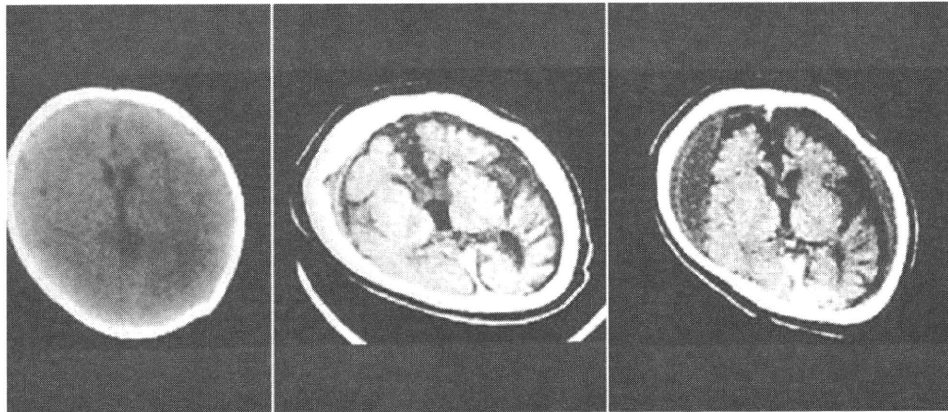


3 month-old



3 year-old
The patient was treated with
copper injection since 8 month-old

A patient with Menkes disease



2 Months

8 Months

11 Months

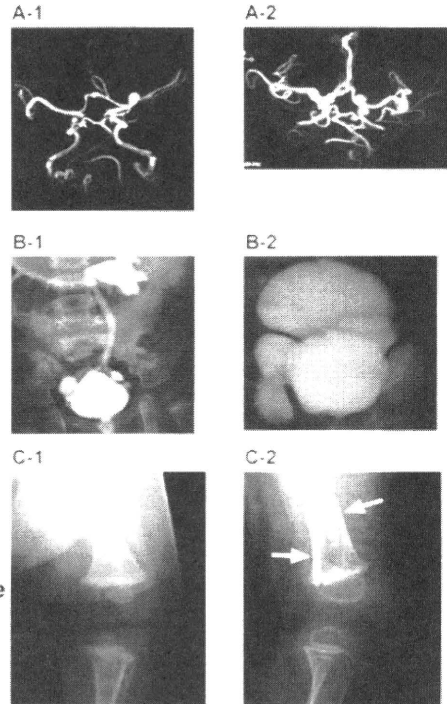
Brain CT in a patient with Menkes Disease
生後6カ月頃よりヒスチジン銅治療開始

生後6カ月からヒスチジン銅皮下注射開始Menkes病患児

上段: MRA in the brain
(血管蛇行が進行)

中段: 膀胱造影
(膀胱憩室が進行)

下段: 下肢単純X線
(骨粗鬆症が進行)
→: 骨折



6 カ月

2 歳

銅がゴルジ体膜・BBBを通過する治療法の開発が必要

Menkes病早期治療開始例の予後

Christodoulou et al. Am J Med Genet 76: 154, 1998

	症例1	症例2	症例3	症例4
治療開始年齢	4週	7週	4週	2日
現在年齢	20歳	18歳	10歳死	10歳
学業成績	年齢相当	4年遅れ	年齢相当	1年遅れ
神経障害	なし	運動失調	なし	なし
Occipital horn	+	-	-	+
膀胱憩室	-	-	++	+

Menkes病の診断

	Menkes病	基準	
		1ヶ月	小児、成人
血清銅(μg/dl)	30以下	70±8	98±20
血清セルロプラスミン (mg/dl)	15以下	15-32	24-45
尿HVA/VMA ¹⁾	0.4以上	0.4以下	
銅経口投与後の血清銅 上昇	—	+	
培養線維芽細胞銅濃度	増加		
遺伝子診断、胎内診断	可能		

1) Matsuo M, Kodama H et al: J Inherit Metab Dis 28: 89-93, 2005

Occipital horn症候群

(Ehlers-Danlos syndrome type IX)

病因: ATP7A遺伝子異常症

スプライトサイ変異が多い。

残存活性がある。

遺伝: X染色体劣性遺伝

症状: 運動失調、筋力低下、

軽度知能障害、膀胱憩室、

血管異常、

後頭骨に角様突起、

検査: 血清セルロプラスミン・銅

は軽度低下～正常、

培養線維芽細胞の銅濃度高値

治療法: なし(今まで報告されていない)

