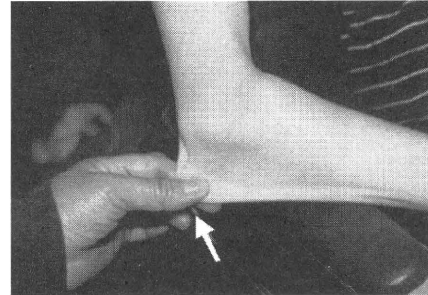
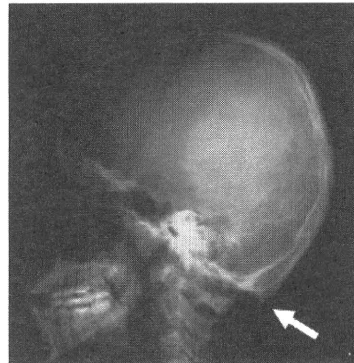


Occipital horn症候群(OHS)患者

OHS患者の皮膚弾力性低下



OHS症候群の頭部X-p



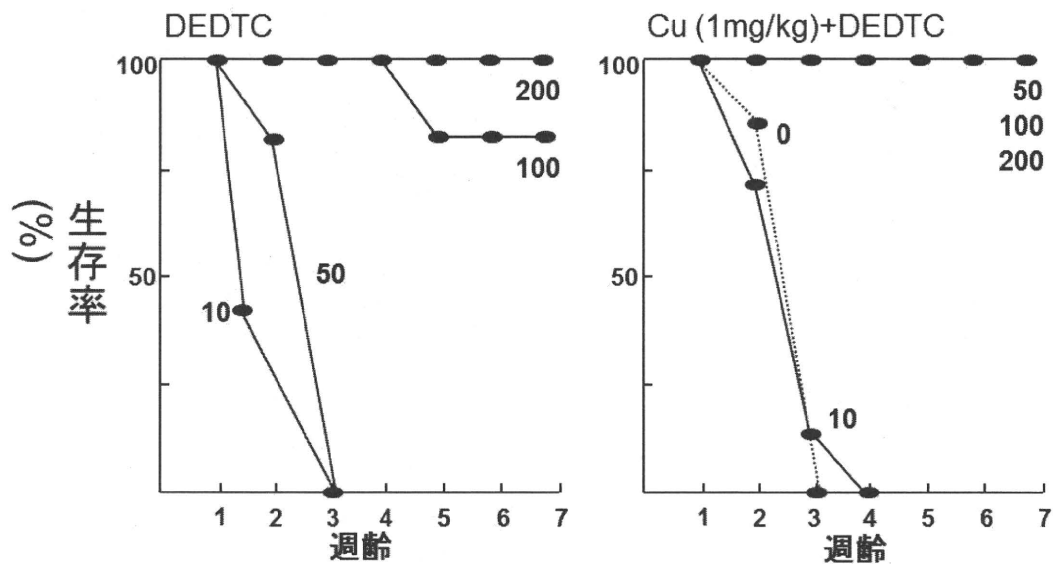
Menkes病・occipital horn症候群の課題

早期診断・治療で神経障害はある程度改善する
(結合織異常はあまり改善しない)

→発症頻度と早期症状を明らかにし、早期診断
法を確立する(担当:藤澤千恵、顧艶紅)

銅の皮下注射では、分泌酵素活性低下と神経細胞の銅欠乏は改善しない。

→銅がゴルジ体膜を通過するような治療の開発



MacularマウスでのDEDTC投与による生存率

a: 銅投与(-)DEDTC (10-200 mg) を7日目に1回注射

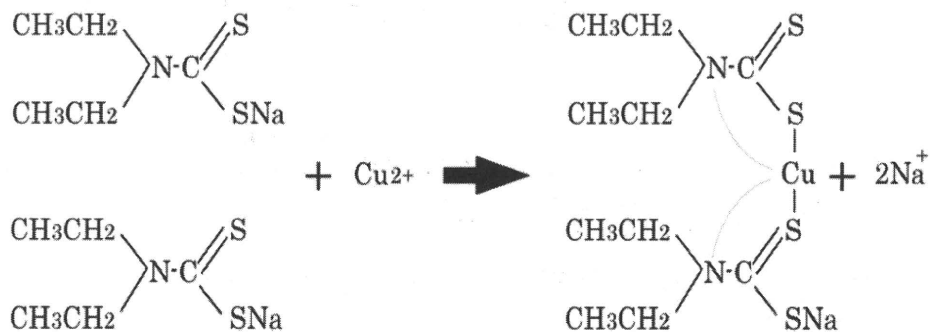
b: 銅 (1 mg) (+)DEDTC (10-200 mg) を7日目に1回注射

Tanaka et.al. RCCPP 69: 217, 1990.

Mekes病の治療法開発

diethyldithiocarbonate (DEDTC)は油水溶性キレート薬

- ・In vitroでDEDTCに銅を結合させ薬とするのは難しい。
- ・銅注射にDEDTCを併用することにより、体内でDEDTCと銅が結合し、油性になり、膜(細胞膜、ゴルジ体膜)を通過するのではないか？



Menkes病・occipital horn症候群 の実態調査報告

帝京大学小児科遺伝代謝研究室
藤澤千恵

1次アンケート調査

平成22年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「Menkes病・occipital horn症候群に関する実態調査票」
研究代表者：児玉浩子（帝京大学医学部小児科）

ご回答者の所属、氏名等について、お断りします

施設名：
所属部署名：
ご回答者氏名：
連絡先（TEL）：

FAC

以下の質問について、当てはまる項目の後ろにある（ ）に〇を圈ってください。
質問1. 過去約10年間でMenkes病（MB）またはoccipital horn症候群（OHS）の患者を診察したことがありますか。

- 1) ある（ ） → 質問2へ
2) 時々患者を診察した（ ） → 質問2へ
3) なし（ ） これだけで終わりです。ご協力いただき、誠にありがとうございました。
“なし”と同音された漢字も御返信をお願いします。
統計整理に不可欠ですので、よろしくお断り申し上げます。

質問2. 当該の患者は何名でしょうか？

- 1) 1人（ ）
2) 2人（ ）
3) 3人（ ）
4) 4人（ ）
5) 5人及びそれ以上（ ）

質問3. 現在の当該の患者の状況について、伺います。どちらかに○をつけて下さい。わかる範囲でご記入下さい。

順文字 (番、姓)	性別	MB 又は OHS	診断	生年月日	現在の状況 (生存、死亡、不明)	備考【カタケ 番号など】
1	男 女	MB OHS	診断 疑		生 死 不明	
2	男 女	MB OHS	診断 疑		生 死 不明	
3	男 女	MB OHS	診断 疑		生 死 不明	
4	男 女	MB OHS	診断 疑		生 死 不明	
5	男 女	MB OHS	診断 疑		生 死 不明	
6	男 女	MB OHS	診断 疑		生 死 不明	

(コメント)

）裏へ続く

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。その場合は最も患者のカルテ上の情報を引き継ぎ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. 何か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断り合わせください。

連絡先： 〒172-8605 東京都昭島区加賀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

1次アンケート調査回収率

	アンケート総数	回収数	回収率
個人 (小児神経認定医)	1,708	936	54.8%
施設 (一般病院等)	1,209	551	45.6%
重度心身障害児施設	244	108	44.3%
総合	3,161	1,595	50.5%

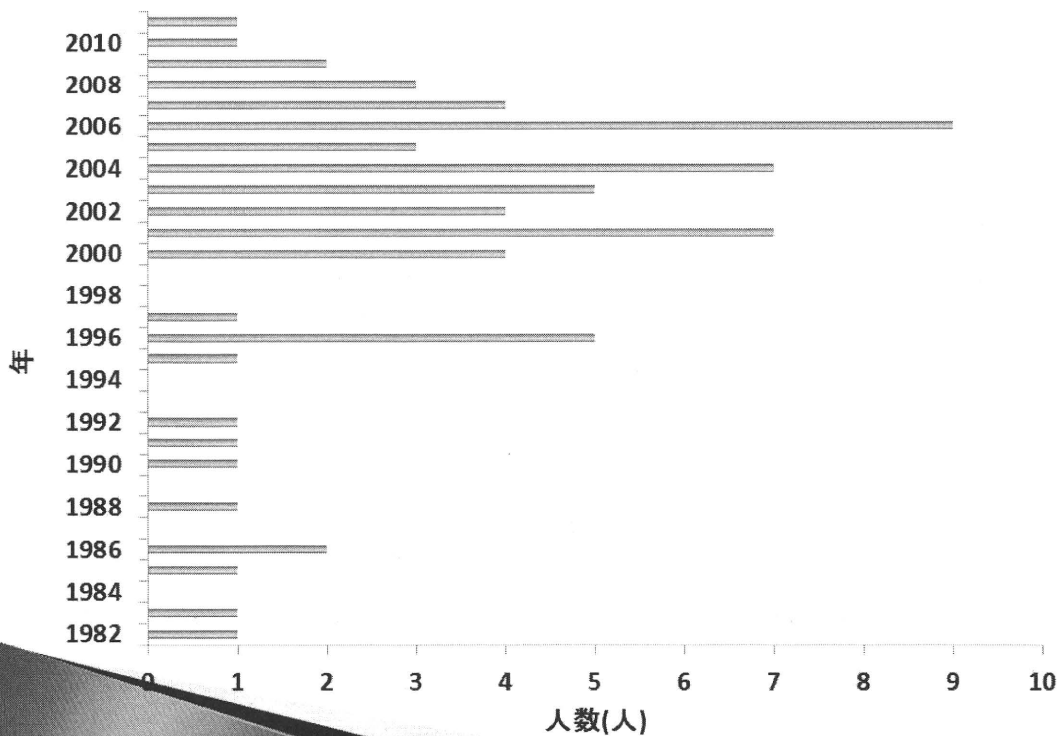
1次アンケート調査回収結果 (質問1)

	患者有	患者無	重複	その他
個人 (小児神経認定医)	108	798	3	19
施設 (一般病院等)	25	437	68	11
重度心身障害児施設	3	98	6	1
総合	136	1,333	49	77

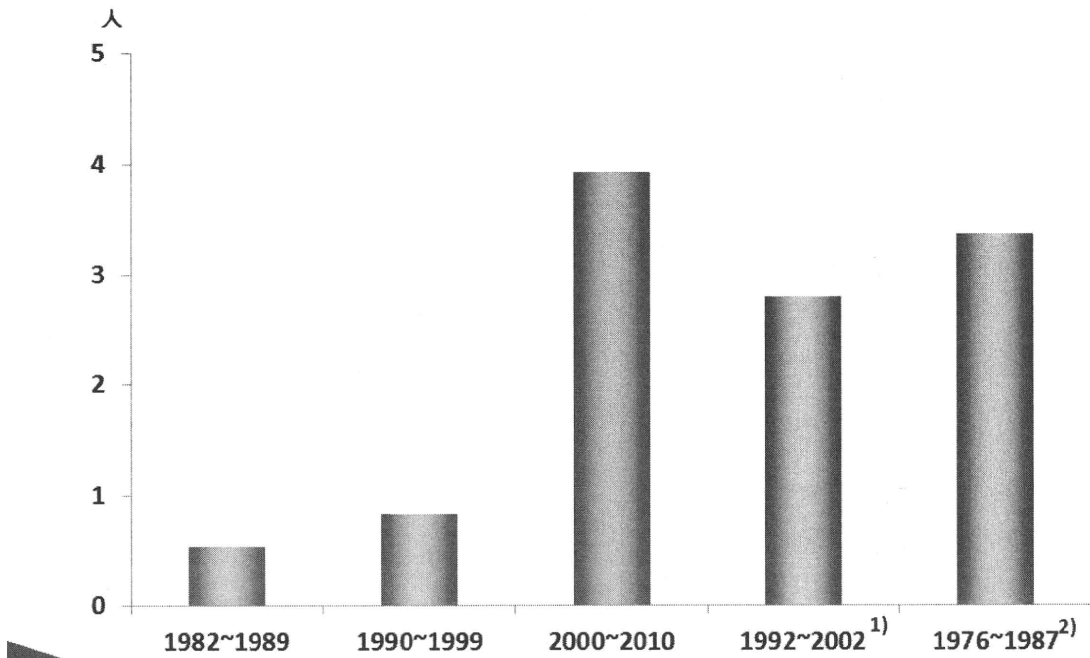
患者様概要（質問2・3）

		Menkes病	OHS
		62	7
確定患者数	男女比	60 : 2	6 : 1
	生 : 死	32 : 28 (不明2)	6 : 1
		65	2
患者不確定回答数 (カルテの提示不可能)	男女比	64 : 1	2 : 0
	生 : 死	12 : 21 (不明32)	0 : 1 (不明1)

患者様出生年

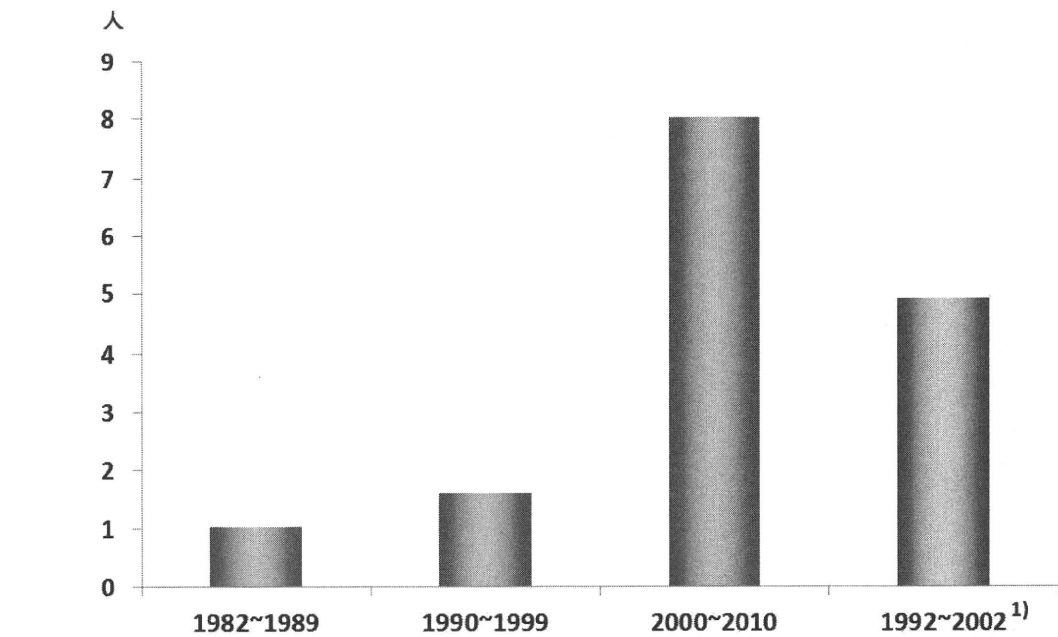


100万人当たりの出生数



1) Gu YH *J Inher Metab Dis* 28:473-478 2005
2) Tønnesen T *Hum Genet* 86:408-410 1991

男児100万人当たりの出生数



1) Gu YH *J Inher Metab Dis* 28:473-478 2005

主な質問事項

質問：ヒスチジン銅治療に関して

- ・もう少し濃度の濃いものを作ることは可能ですか？

濃度が濃いものでもよいと思います。保存状態のそれほど変わらないと思います。私たちも4倍濃い(750×4 µg/ml)を作成して使ったことがあります。

- ・ヒスチジン銅皮下注射剤は市販されているか？保険適応は？

ヒスチジン銅は市販されていません。論文に作成方法が記載されていますので、それに準じて、各病院で作成しているのが現状です。日本で幾つかの施設が作成しています(帝京大学、大阪市立大学、神戸大学など)。どうしてもご自分の病院で作成することが出来ない地方の病院などには、定期的に作成したものを送りしています。

G.Sherwood, et al. J.Inher. Metab. Dis.vol 12 Suppl. 2,(1989)pp 393-396

- ・ヒスチジン銅の使用期限

ヒスチジン銅は作成後2ヶ月くらいしか持ちません。真空乾燥を行えば、もう少し持つとの報告もありますが、経験がありません。帝京大学では1カ月に1回作成して、患者さんにお渡ししています。

質問：ノックピン治療に関して・その他治療に関して

- ・ジスルフィラム関連の情報が知りたい。
ノックピンなど新治療法の効果や臨床応用の予定など。

メンケス病に対するノックピン使用は大阪市立大学、帝京大学、神戸大学の倫理委員会で承認され、それぞれの施設で使い始めています。効果は現在検証しているところです。同封させていただきました公開シンポジウムおよび今年の第53回日本小児神経学会で発表させていただきます。

- ・治療の際目標とする血清銅セルロプラスミンの値はありますか？

血清銅セルロプラスミンを正常範囲に保つことがよいと思います。

- ・費用、治療に必要なものの入手ルート等

ヒスチジン銅は作成方法(帝京大学小児科)がありますので、施設で作成できるようでしたら、作成方法をお教えします。施設で作成できない場合は、ご相談いただければ帝京大学小児科で作成したものを送りします(今のところ無料です)。

G.Sherwood, et al. J.Inher. Metab. Dis.vol 12 Suppl. 2,(1989)pp 393-396

質問：診断に関して・その他

・検査可能機関、費用

遺伝子診断は帝京大学小児科で行っています。高度先進医療に認定されており、医療費として1家族約10万円かかります。

・出生前診療の可能な施設とその有効性について知りたい。 遺伝子診断や出生前診断等をお願いしたい。

出生前診断は帝京大学小児科で行っています。しかし、出生前診断は、発端者の遺伝子変異が同定されていないと出来ません。

・新生児期の毛髪のエレクトロニクスなどで診断出来ないでしょうか？

毛髪異常はあくまで症状の一つですので、電顕像でも確定診断にはなりません。

・合併症に対しては対症療法でよいのか？

対処療法でよいと思います。呼吸器感染（必要に応じて抗生剤）、骨折、骨粗鬆症（効果はわかりませんが、活性型ビタミンDを使用）、下痢（止下痢剤を使用していますが効果はないようです。下痢がひどければ経腸栄養剤なども適応になるとおもいます）、繰り返す尿路感染（予防として抗生剤を使用する）などと思います。

2次アンケート調査

患者様イニシャル： _____		9 現病歴について	
患者様ID(カルテ番号)： _____		① 頭髪異常	
出生年月日： 年 月 日 性別： 男 女		なし 不明	
		あり(生後 月)から 注:さかのぼって頭髪異常が認められたとき	
1 遺伝子診断		② 低体温エピソード	
実行していない		なし 不明	
実行した(費用) _____		あり 回数(回) 生後 月、 月、 月	
2 現在の状況		③ 痙攣	
生存		なし 不明	
死亡(死亡年月日あるいは年齢) _____		あり(月)から	
死亡原因() _____		痙攣のタイプ() _____	
3 (ご両親)血縁者		④その他: _____	
いえ/え			
はい(具体的に) _____			
4 家族歴 親族にMenkes病患者がいますか		10 診断時年齢または年月日 年齢(才 月)あるいは年月日(年 月 日)	
いない		診断時の体重 (kg)	
いる(患者との関係) _____		診断時の身長 (cm)	
4 出生時状況		最近(年 月 日)の体重 (kg)	
在胎週数() 出生時体重()		最近(年 月 日)の身長 (cm)	
出生時身長() 出生時胎圍()		11 確定診断法—該当する項目前に○をつけてください。	
臍血 普通 不明		() 脳脊液試験 () 遺伝子診断	
強い(光線療法 あり 交換輸血 あり)		() 培養皮膚線維芽細胞内の蓄積 () その他(検査名: _____)	
5 奇形		12 脳血管の異常	
なし		なし 不明 あり 最初の検査日あるいは年齢(月) _____	
あり(どのような奇形でしょうか) _____		13 頭蓋内出血	
		なし 不明 あり 最初の検査日あるいは年齢(月) _____	
6 発達歴		固定	
遊遊		なし あり(月) 不明	
固定		なし あり(月) 不明	
遅延		なし あり(月) 不明	
お座り		なし あり(月) 不明	
進行性変化		なし あり(具体的に) _____	
7 初診時年齢または年月日 年齢(才 月)あるいは年月日(年 月 日)		14 脳萎縮	
		なし 不明 あり 最初の検査日あるいは年齢(月) _____	
8 初診時の主治 () _____		疾患() _____	
		15 脳のMRI所見	
		なし 不明 あり 最初の検査日あるいは年齢(月) _____	
		所見() _____	
		16 膀胱造影	
		なし 不明 あり 発症に気付いた年齢(月) _____	

17 骨析 なし 不明 あり 発症年齢 ()

18 骨粗鬆症 なし 不明 あり 発症年齢 ()
最初の検査日あるいは年齢 ()

19 ヒスタジン銅の治療 なし 不明
あり 治療開始年齢あるいは年月日 ()

ヒスタジン銅治療有りの方

1 ノックピンの併用 なし
あり 併用開始年齢あるいは年月日 ()
併用期間 :

2 ヒスタジン銅治療後の変化 なし
あり (具体的に:

20 現在の食事の取り方

経口摂取 可能 不可能: いつから (才 月)

中心静脈栄養法 なし あり: いつから (才 月)

経腸栄養 なし あり: いつから (才 月)

21 人工呼吸器を使ったことがありますか

気管挿管 なし あり: いつから (才 月)

気管切開 なし あり: いつから (才 月)

22 生存している方のみ

1 現在の状況について

症状 なし あり

抗痙攣薬使用 なし あり (薬剤名:)

抗痙攣薬効果 なし 多少あり 著明にあり

2 現在の状態

① 痛視 可能 不可能 ② 笑い あり なし

③ 嚥下 あり なし ④ 嚥下 可能 不可能

⑤ お座り 可能 不可能

3 検査値

		診断時値(治療前) (年 月 日)	ヒスタジン銅治療開始後 (年 月 日)	最近 (年 月 日)	
血中	赤血球 (万/μL)				
	Hb (g/dL)				
	血小板 (万/μL)				
	白血球 (x10 ³)	好中球			
		好酸球			
	好塩基球				
	AST (U/L)				
	ALT (U/L)				
	LDH (x10 ³)				
	ALP (x10 ³)				
	乳酸 (mg/dL)				
	ビルビン酸 (mg/dL)				
	銅 (μg/dL)				
セロロプラスミン (mg/dL)					
尿中	蛋白 (mg/dL)				
	糖 (mg/dL)				
	NAG (U/L)				
	β2ミクログロブリン (μg/mol)				
髄液	乳酸 (mg/dL)				
	ビルビン酸 (mg/dL)				
	β2ミクログロブリン (μg/mol)				

4 その他、特記すべきことなど

今後の予定

- ・ 2次調査結果を回収、まとめる
- ・ 早期診断方法を検討する
- ・ 遺伝子変異と症状の関連について検討する
- ・ ヒスタジン銅治療・ノックピン治療の効果を明らかにする

Menkes病・Occipital horn症候群 の新規治療の効果・問題点 -ヒスチジン銅と ジスルフィラム併用療法-

帝京大学医学部小児科
小川英伸・
ワッタナポン ペットパラシット・藤澤千恵・
児玉浩子

ジスルフィラム *Disulfiram*

- DEDTC (Diethyldithiocarbamate) の二量体で体内で速やかにDEDTCへ還元される。
- ノックビン® (抗酒癖剤) として薬価収載されている。肝ALDH酵素阻害により、少量のアルコール摂取で体内のアセトアルデヒド濃度が上昇し、顔面紅潮、熱感、頭痛、悪心、嘔吐などの症状が出現する。

副作用：発疹、肝機能異常など。

血中濃度半減期 7.3 ± 1.5 h。

成人投与量100~500mg/日、分1~3。

目的

- Menkes病（MD）およびその軽症型である Occipital horn症候群（OHS）患者において ジスルフィラムとヒスチジン銅の併用療法の 有用性を検討する。

症例概要（MD）

	①SH	②HM	③KN
性別	女	男	男
現年齢 (生年月日)	9歳10ヶ月 (2001/04/25)	10歳1ヶ月 (2001/01/10)	15歳2ヶ月 (1996/12/11)
出生状況	39週、2300g	39週、2956g	36週、2870g
診断根拠	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroblastに銅蓄積 • ATP7A遺伝子変異見いだせず 	<ul style="list-style-type: none"> • ATP7A遺伝子608AA欠失 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroblastに銅蓄積 • ATP7A遺伝子変異見いだせず
ヒスチジン銅 開始年齢 (現投与量)	1歳2ヶ月 4,800mg/週	10ヶ月 900mg/週	8ヶ月 6,750mg/週
ジスルフィラム 開始年齢	8歳4ヶ月	9歳5ヶ月	14歳8ヶ月

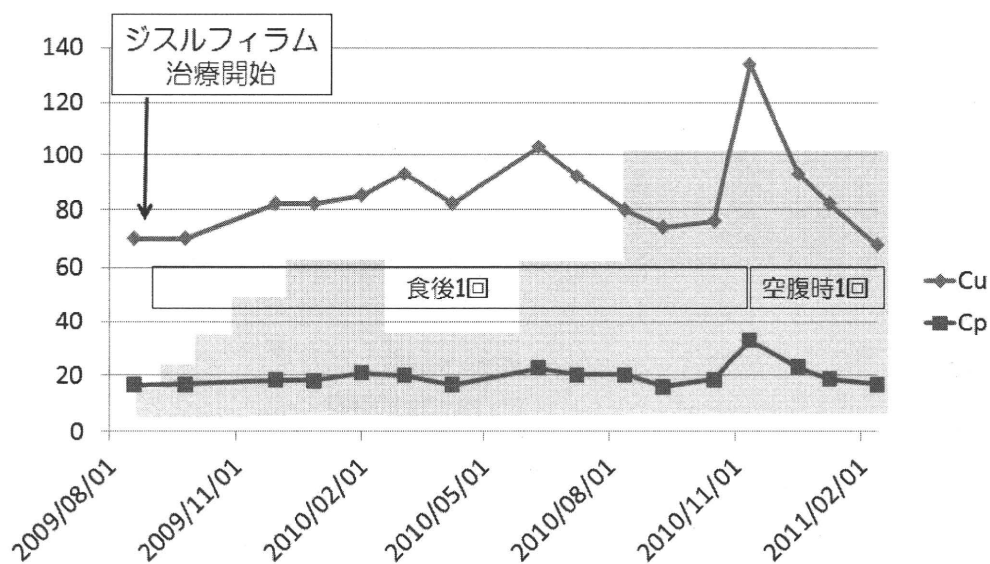
症例概要 (OHS)

	④KM
性別	男
現年齢 (生年月日)	18歳6ヶ月 (1992/07/18)
出生状況	40週、3416g
診断根拠	・ ATP7A遺伝子 Splice site mutation (Int6) → Exon6 skip
ヒスチジン銅	非投与
ジスルフィラム開始年齢	18歳3ヶ月

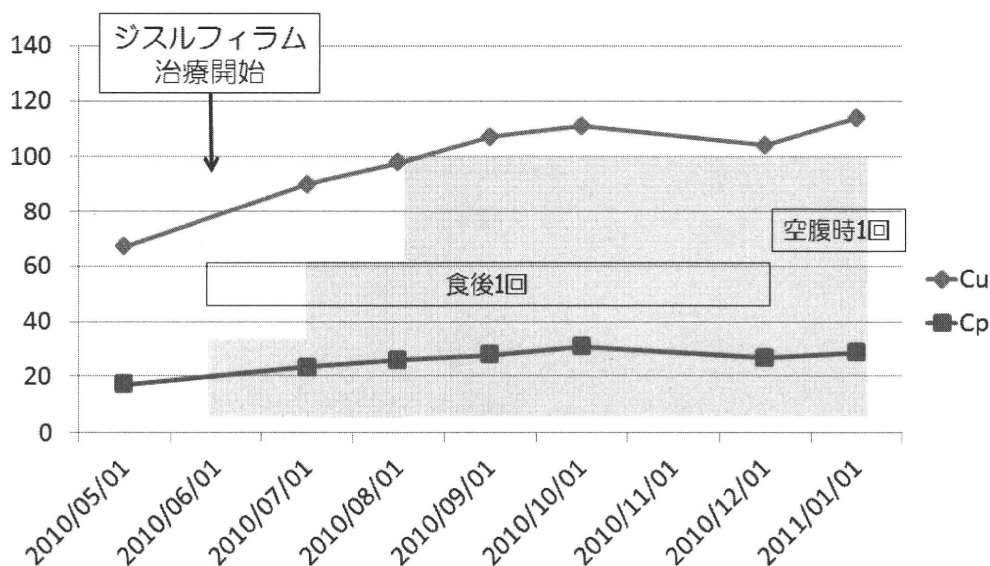
方法

- ノックピン® (ジスルフィラム) 投与量：維持量100mg/日を目標に初期量10~60mg/日から経口投与開始。
- ヒスチジン銅投与量は変更しない。
- 血中銅・セルロプラスミン濃度、血中NAD・AD・DA濃度、尿中VMA・HVA濃度を測定。
- 臨床症状の観察。

①-血中銅・セルロプラスミン濃度

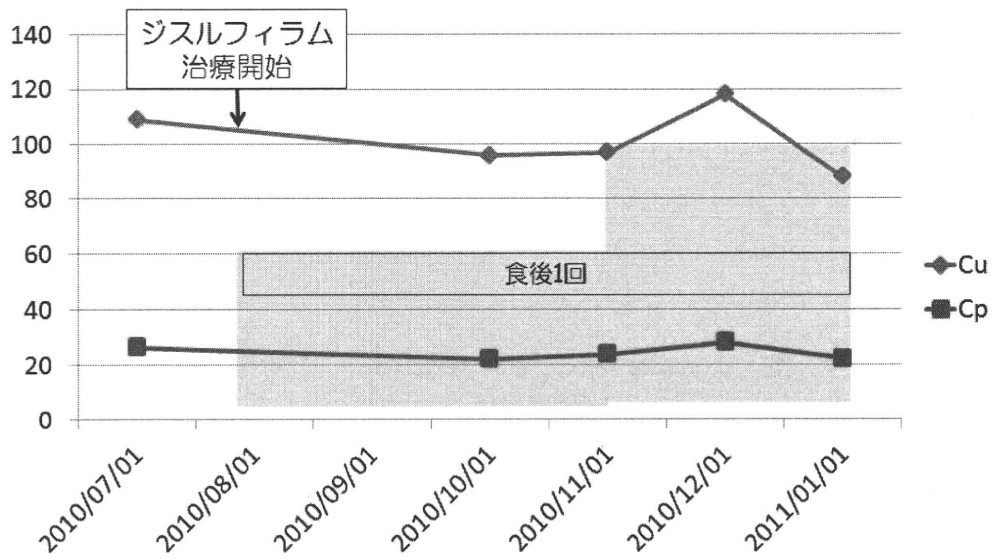


②-血中銅・セルロプラスミン濃度

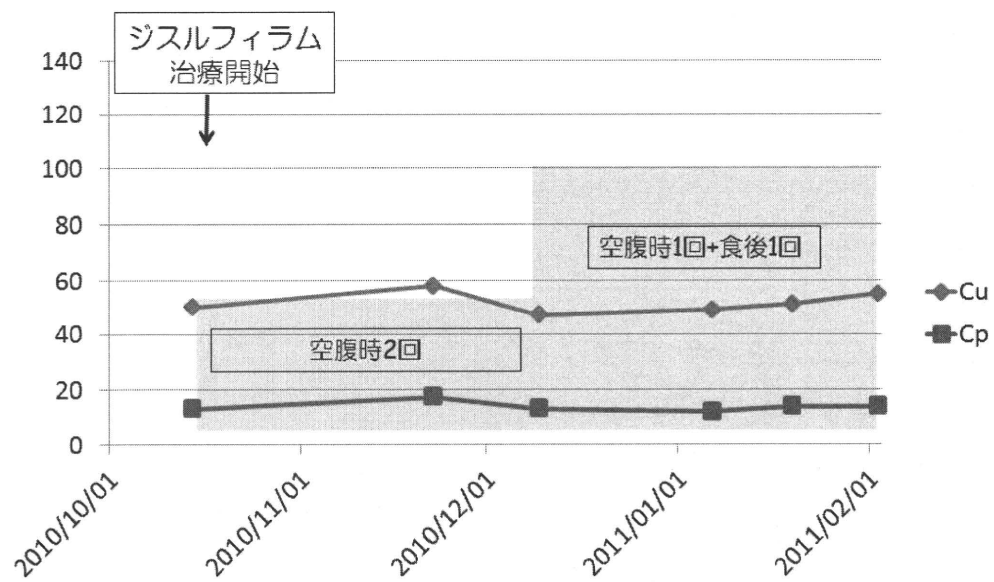


家族の印象では、開始後に患児がよく笑うようになり、経鼻チューブを抜いてしまうなど、表情や動きが豊かになった。

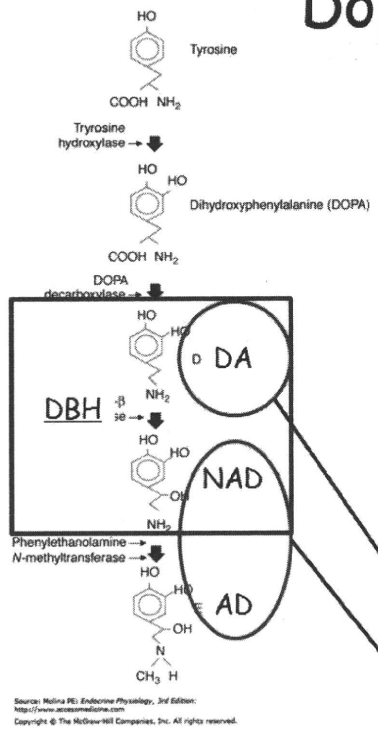
③-血中銅・セルロプラスミン濃度



④-血中銅・セルロプラスミン濃度



Dopamine β hydroxylase (DBH)

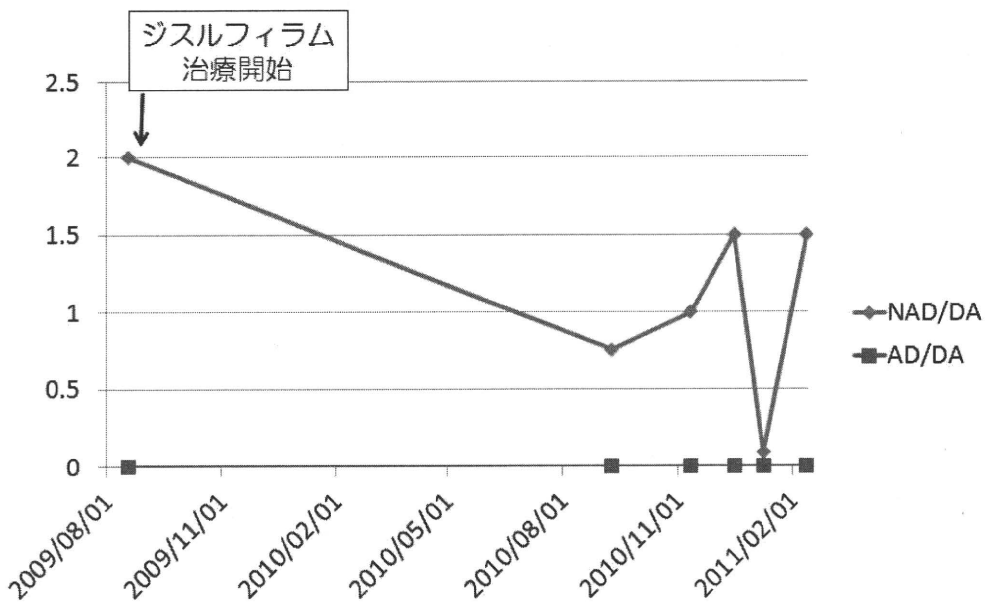


- 分泌銅酵素のひとつ。
- ドパミン (DA) \rightarrow ノルアドレナリン (NAD) への変換に関与。
- 血中 NAD/DA \cdot AD/DA あるいは尿中 VMA/HVA が DBH 活性の指標となる。

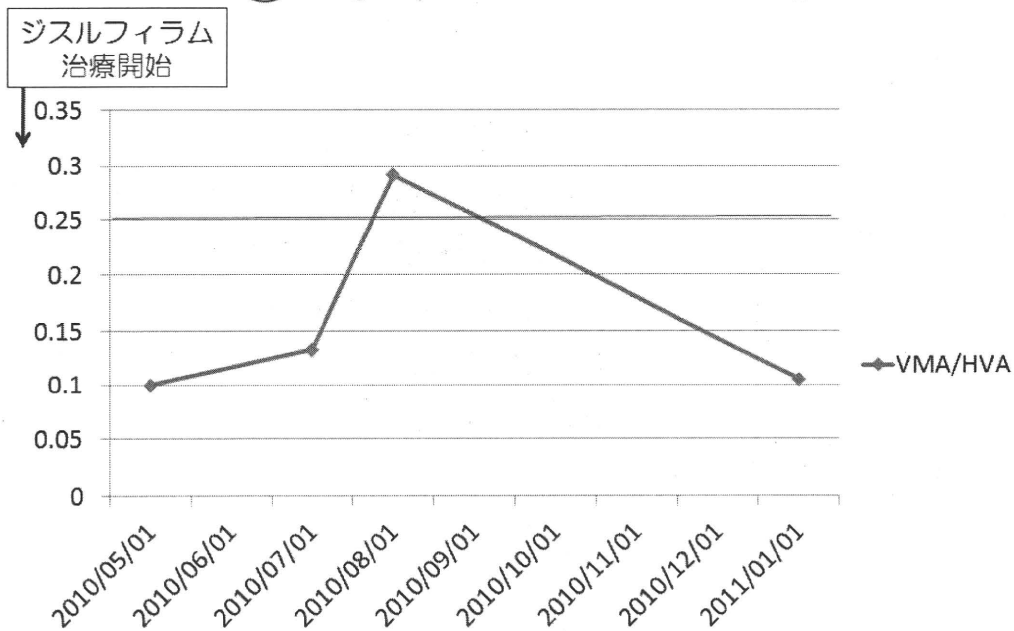
HVA

VMA

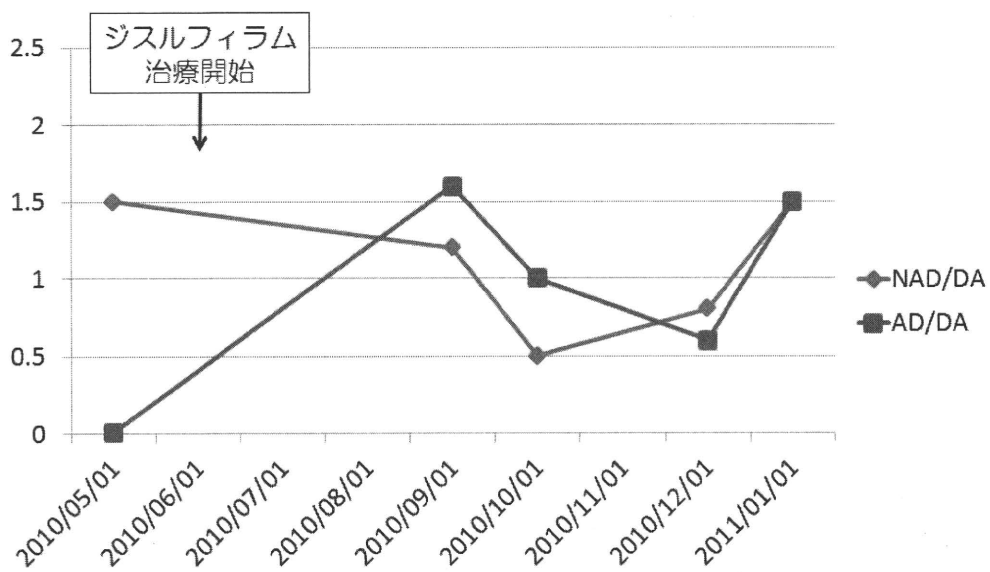
①-血中 NAD/DA \cdot AD/DA 比



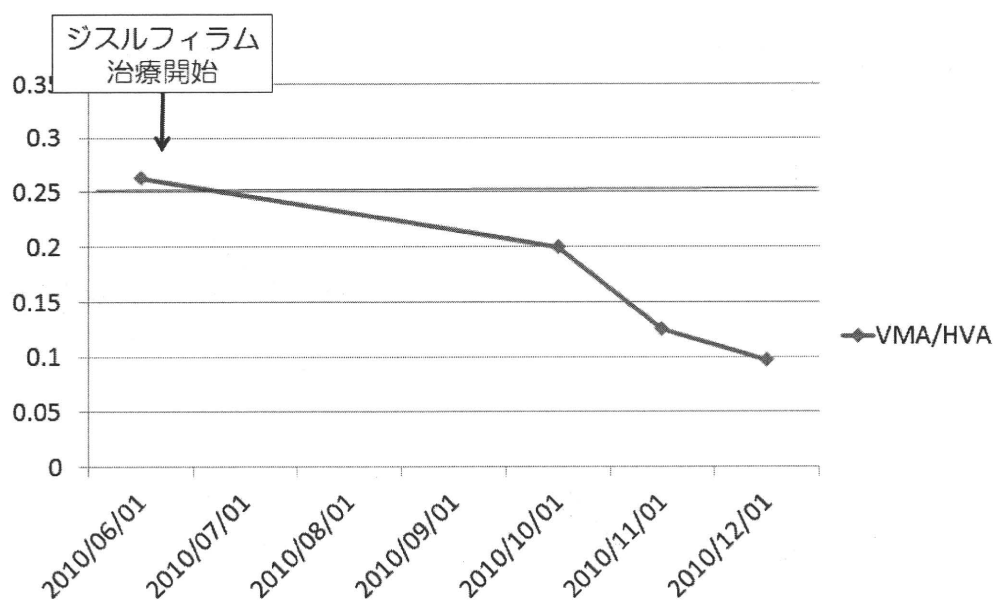
①-尿中VMA/HVA比



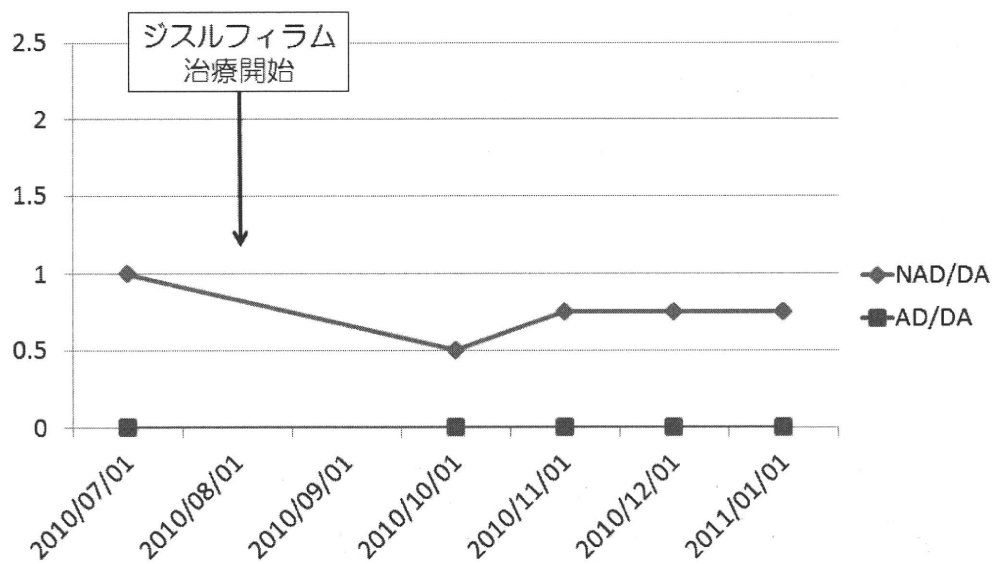
②-血中NAD/DA・AD/DA比



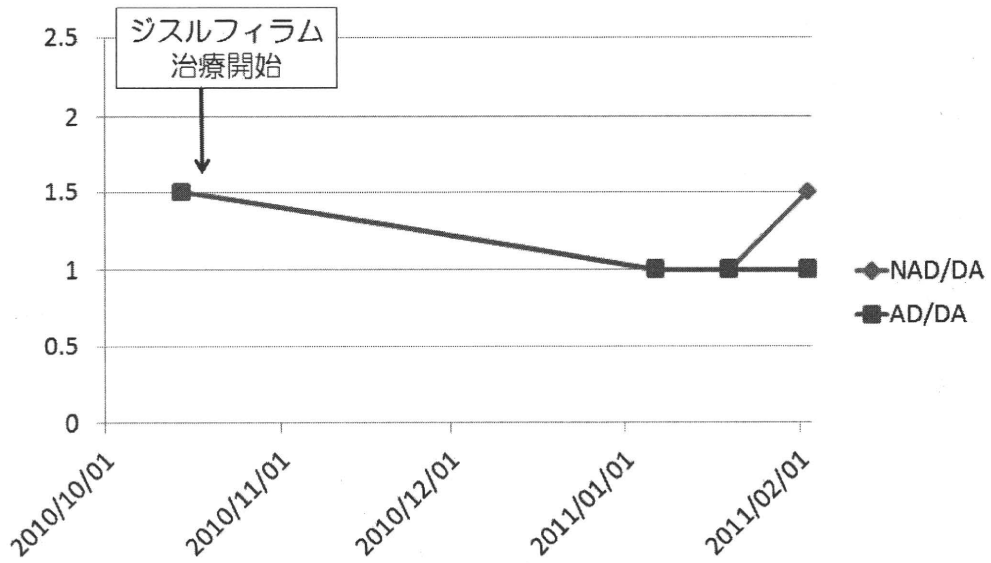
②-尿中VMA/HVA比



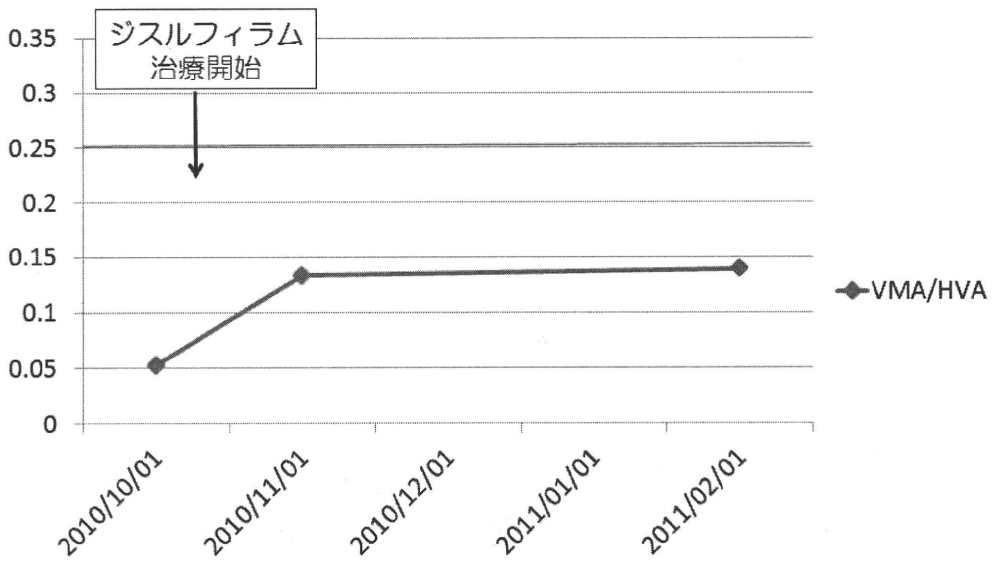
③-血中NAD/DA・AD/DA比



④-血中NAD/DA・AD/DA比



④-尿中VMA/HVA比



まとめ-1

- ジスルフィラムとヒスチジン銅の併用療法により、血清銅およびセルロプラスミン値が上昇する例がみられた。
- ヒスチジン銅投与量は変化させていないため、この上昇は腸管からの銅吸収が改善している可能性を示唆する。同様に血液脳関門の通過が改善すれば、神経症状の改善に効果を期待できるものと考ええる。
- 1例では活動性の増加など、神経症状の改善とも考えられる変化が見られた。
- ジスルフィラムとヒスチジン銅の併用でも、血清銅およびセルロプラスミン値が変化しない例もみられた。
- 投与時期（食前/食後）の違いを現在検討中である。

まとめ-2

- 分泌銅酵素のひとつであるDBH活性の指標となる血中NAD/DA・AD/DAあるいは尿中VMA/HVA比には変化がなかった。
- 動物実験では肝機能異常がみられたが、この4症例では明らかな異常は認めなかった。その他にも副作用と思われる症状および検査値異常はみられなかった。
- アルコールの摂取で体調不良をきたすので、食事などへのアルコール含有に注意する必要がある。

結語

- ジスルフィラムとヒスチジン銅の併用療法は Menkes病およびOccipital horn症候群に有効である可能性があり、副作用も認められていない。ひきつづき症例数を増やして、効果・安全性について検討を加えてゆく。