

結果

出生直後あるいは新生児期にみられた異常

出生直後あるいは新生児期にみられた異常	% (人数)
先天異常 (CMs)	26.6% (17/64)
頭髪異常 (ちぢれ毛、ブロンド或いは茶色髪の毛)	15.2% (7/46)
哺乳困難	15.2% (7/46)
低体温	13.0% (6/46)
新生児呼吸窮迫症候群	10.7% (5/46)
筋緊張低下症	2.2% (1/46)
皮膚異常	2.2% (1/46)
高ビリルビン血症	2, others were unknown

26.6% の患者では生後直後あるいは新生児期に先天異常がみつきり、全国の先天異常の発症率1.9%より、統計上有意に高かった ($P < 0.05$)。

1999年 から 2006年までに
日本全国の先天異常の発症率 : 1.9%

-クリアリングハウス国際モニタリングセンター日本支部
(<http://www.icbdsrj.jp/info.html>) .

Menkes病の患者で見つかった先天異常

患者	先天異常
1	高口蓋、両眼裂狭小、睫毛内反、後頭部扁平、猿線
2	高口蓋、小顎症、動脈管開存症、副脾
3	高口蓋、猿線
4	高口蓋、停留睪丸
5	高口蓋、先天性幽門狭窄症、左精索水瘤
6	小顎症
7	小顎症
8	猿線、両眼裂狭小後頭部扁平、脳梁低形成、小脳虫部の下部形成不全、房室ブロック—Mobitz typell
9	脳白質内のう胞
10	完全房室ブロック
11	小陰茎
12	内反足
13	肺内のう胞
14	くも膜のう胞
15	小脳半球低形成
16	停留睪丸
17	耳介奇形、漏斗胸、小頭症
18	側彎、右下肢内転屈曲拘縮
19	特徴的な顔(詳細は不明)

よく見られた 先天異常



- 高口蓋: 5
- 小顎症: 3
- 脳 or 肺のう胞: 3
- 房室ブロック: 2
- 眼裂狭小: 2
- 猿線: 2
- 停留睪丸: 2

同じ種類の先天異常を持つ患者の中では異なった遺伝子変異が見つかった。

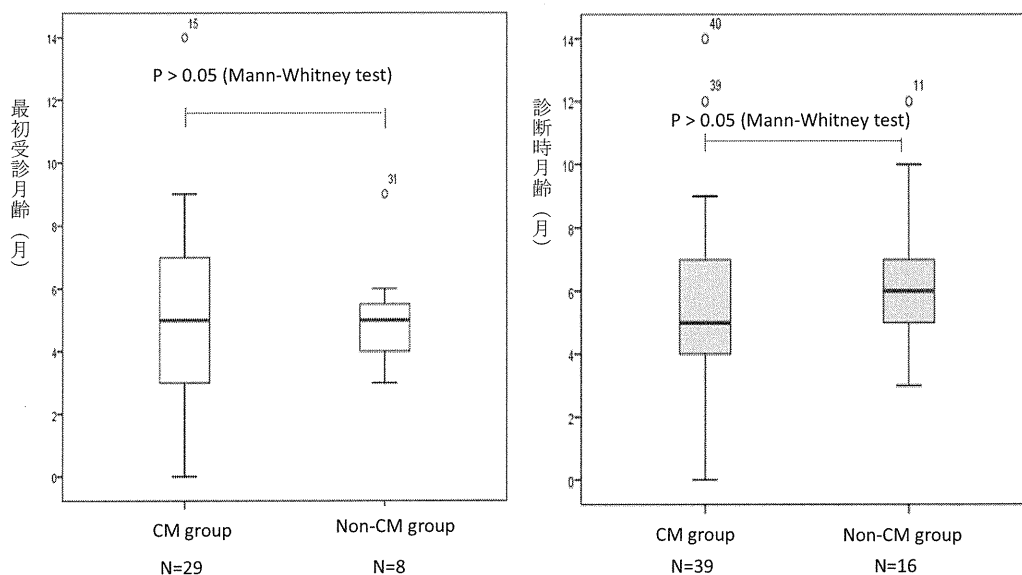
患者	先天異常	遺伝子変異
1	高口蓋、両眼裂狭小、睫毛内反、後頭部扁平、猿線	IVS20+5G>A
2	高口蓋、小顎症、動脈管開存症、副脾	2491ins A (F781FS826X)
3	高口蓋、猿線	3101C>T (R986X)
4	高口蓋、停留睪丸	1730G>T (E529X)
5	高口蓋、先天性幽門狭窄症、左精索水瘤	Not found, 46 XY
6	小顎症	2298-2299insAluYa5a2
7	小顎症	IVS21+1T>G
8	猿線、両眼裂狭小後頭部扁平、脳梁低形成、小脳虫部の下部形成不全、房室ブロック—Mobitz typell	IVS9+12insAATTG
9	脳白質内のう胞	2429-2430 delTT (S761FS770X)
10	完全房室ブロック	IVS9+5G>C
11	小陰茎	Not found
12	内反足	4177T>A & 4178A>T (S1344R & I1345F)
13	肺内のう胞	1474 delC
14	くも膜のう胞	Unknown
15	小脳半球低形成	Not found
16	停留睪丸	Unknown
17	耳介奇形、漏斗胸、小頭症	Low RNA activity (Northern blotting)
18	側彎、右下肢内転屈曲拘縮	1173insA
19	特徴的な顔(詳細は不明)	3143T>C (C1000R)

出生体重と在胎週数

出生体重 (g)	先天異常		合計
	有る (%)	なし (%)	
< 2500	13 (33.3)	5 (26.3)*	18 (31.0)
≥ 2500	26 (66.7)	14 (73.7)	40 (69.0)
合計	39 (100)	19 (100)	58 (100)
在胎週数 (week)			
< 37	15 (37.5)	7 (36.8)*	22 (37.3)
≥ 37	25 (62.5)	12 (63.2)	37 (62.7)
合計	40 (100)	19 (100)	59 (100.0)
< 2500 g & < 37 weeks			
	4 (4/59, 6.8)	9 (9/59, 15.3)	13 (13/59, 22.0)

*P > 0.05, chi-square test

先天異常のあるグループと先天異常のないグループの間に
最初受診年齢と診断時年齢の差はみられなかった。



まとめ

- メンケス病患者は生後約3か月にけいれん、発達遅延と頭髪異常等の典型的な症状を呈する。
- 今回我々の研究は典型的な症状が現れる前に、出生直後或いは新生児期に先天異常、頭髪異常や哺乳困難などの兆候があることを示唆した。
- これらの出生直後或いは新生児期の異常は非特異的なもので、そのうち、一部が小奇形で、気づきにくかった。
- 従って、出生直後や新生児期にこれらの異常がみつかったら、メンケス病である可能性を考えなければならない。
- また、先天異常の種類と責任遺伝子の変異との関連はみられなかった。
- 先天異常の有無にもかかわらず、最初の受診年齢と診断時年齢には統計上の有意差がみられなかった。

Menkes病・Occipital horn症候群 におけるジスルフィラムの 治療効果について

帝京大学医学部小児科
小川英伸・児玉浩子

背景

- Menkes病の治療にはヒスチジン銅投与が行われているが、血液脳関門を通過しないため神経症状の改善がみられず、また、ゴルジ体へ輸送されず分泌銅酵素が合成されないため結合織障害の改善がみられない。
- Occipital horn症候群は分泌銅酵素の欠乏による結合織障害が主症状であり、有効な治療法がない。
- 油性キレート剤DEDTC (Diethyldithiocarbamate)投与により、脳内銅濃度および脳内cytochrome c oxydase活性が上昇することが動物実験で示され、DEDTCが神経細胞やゴルジ体への銅輸送を促進する可能性が示唆された。

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Occipital horn症候群 (OHS) 患者においてジスルフィラム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)	10歳10ヶ月 (2001/04/25)	11歳1ヶ月 (2001/01/10)	16歳2ヶ月 (1996/12/11)
出生状況	39週、2300g	39週、2956g	36週、2870g
診断根拠	・ Fibroblastに 銅蓄積 ・ ATP7A遺伝子 変異見いだせず	・ ATP7A遺伝子 608AA欠失	・ ATP7A遺伝子 Ex3-5重複
ヒスチジン銅 開始年齢 (現投与量)	1歳2ヶ月 4,800μg/週	10ヶ月 900μg/週	8ヶ月 6,750μg/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

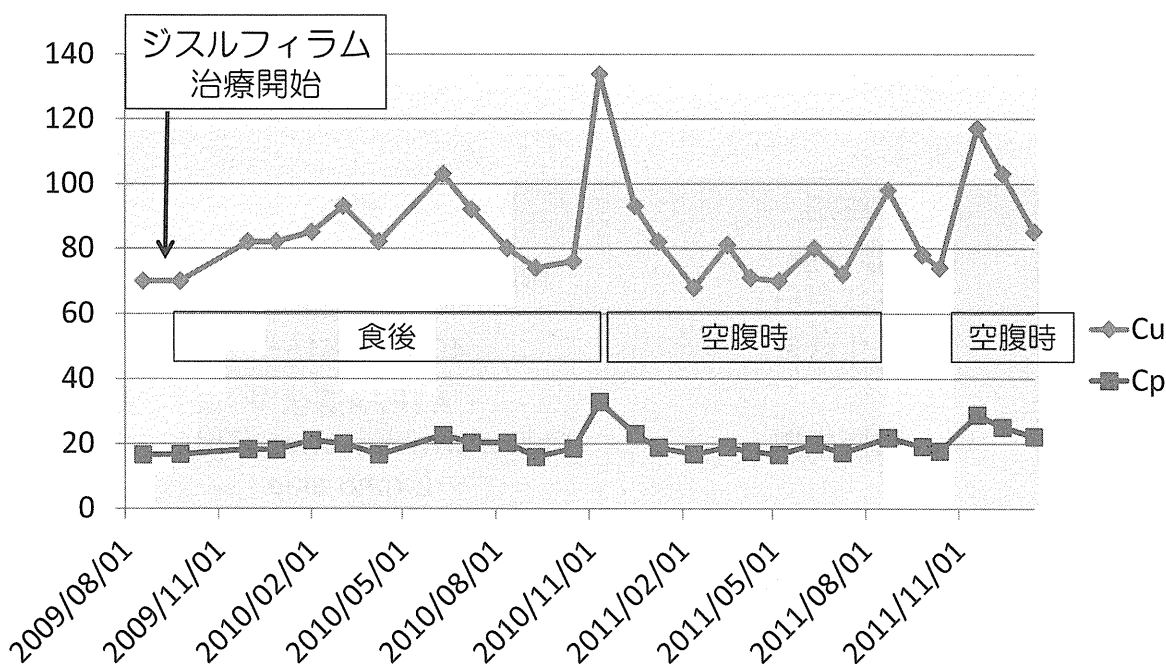
症例概要 (OHS)

	④KM
性別	男
現年齢 (生年月日)	19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 ジスルフィラム開始年齢	非投与 18歳3ヶ月

方法

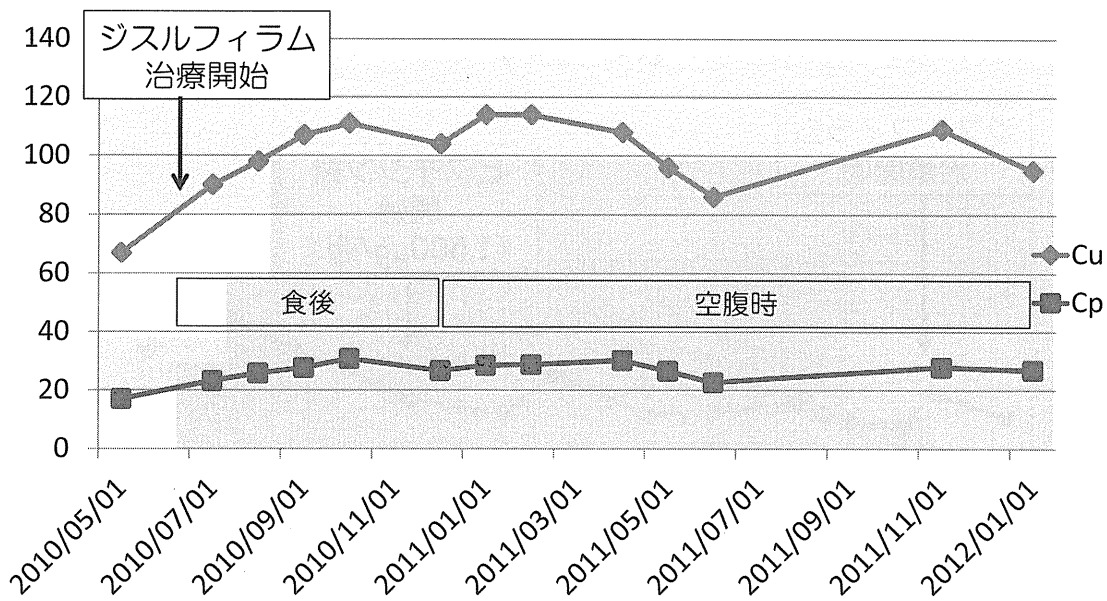
- ノックビン®（ジスルフィラム）投与量：
維持量100mg/日を目標に、初期量10～60mg/日から経口投与開始。
- メンケス病ではヒスチジン銅投与を同量で継続した。
- 血中銅・セルロプラスミン濃度、血中ノルアドレナリン（NAD）・アドレナリン（AD）・ドパミン（DA）濃度、尿中VMA・HVA濃度を測定。
- 臨床症状の観察。

①-血中銅・セルロプラスミン濃度



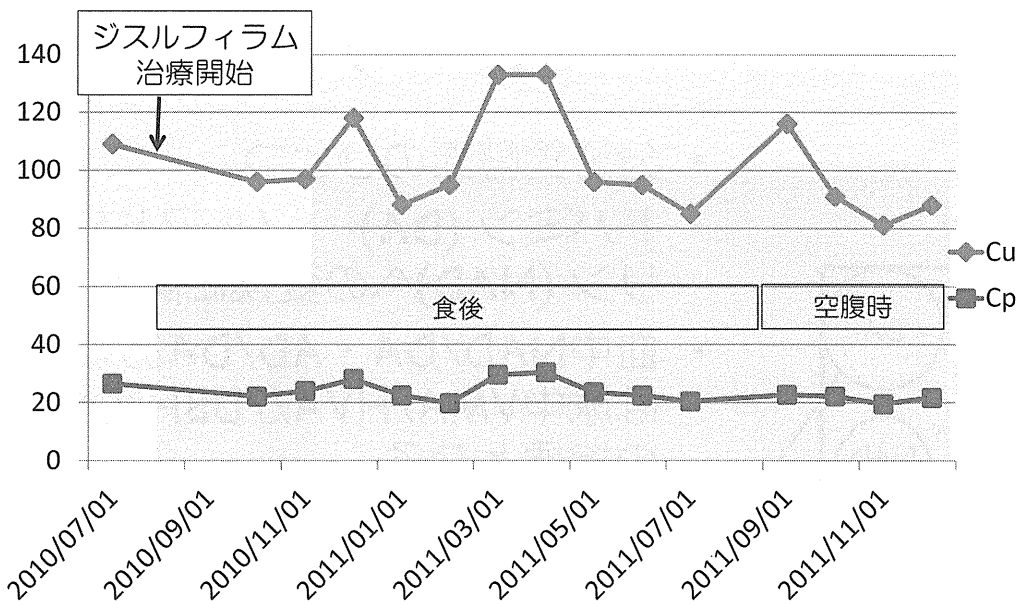
・開始後は患児の機嫌がよくなり、意思表示が多くなったとの家族の印象がある。

②-血中銅・セルロプラスミン濃度

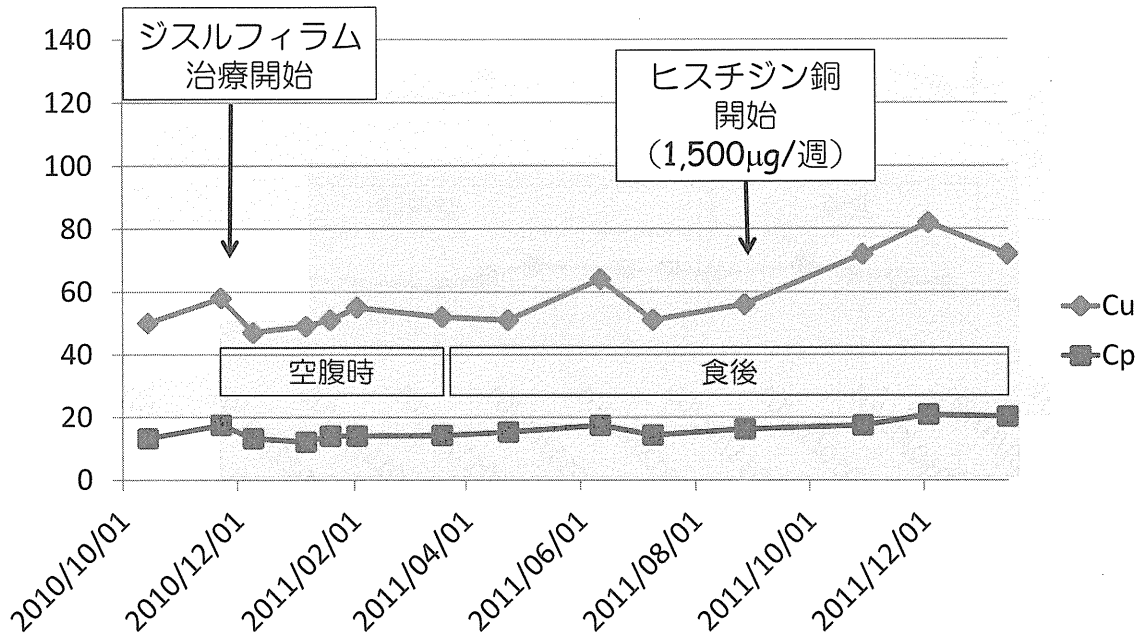


・開始直後は患児がよく笑うようになり、経鼻チューブを抜いてしまうなど、表情や動きが豊かになったとの家族の印象があったが、その後は特に変化がみられない。

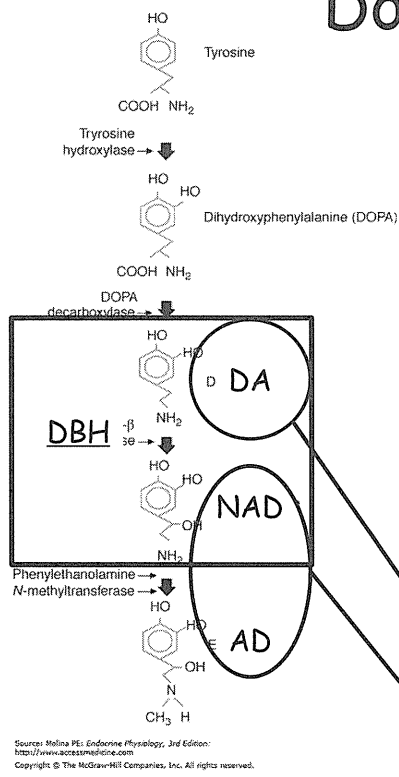
③-血中銅・セルロプラスミン濃度



④-血中銅・セルロプラスミン濃度 (OHS)



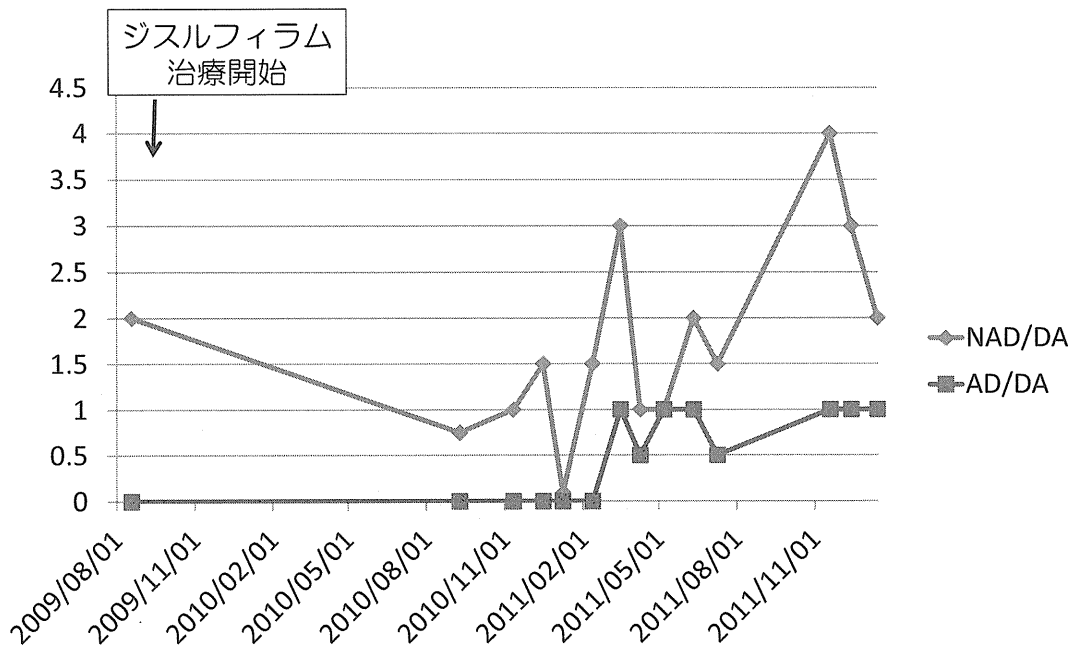
Dopamine β hydroxylase (DBH)



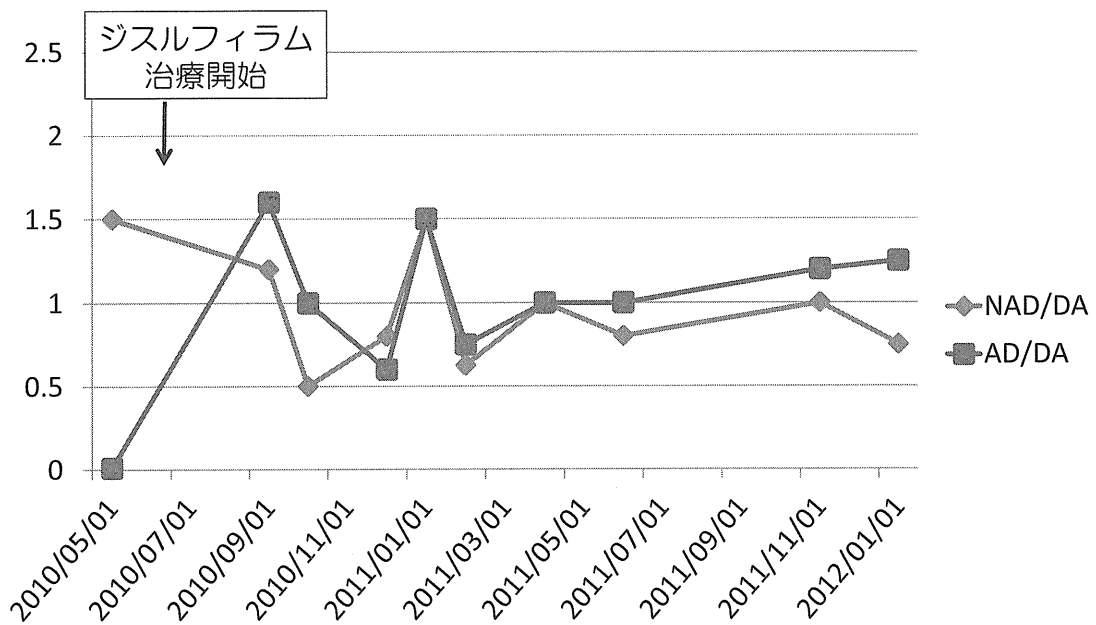
- 分泌銅酵素のひとつ。
- ドパミン (DA) → ノルアドレナリン (NAD) への変換に関与。
- 血中NAD/DA・AD/DAあるいは尿中VMA/HVAがDBH活性の指標となる。

Sources: Molina PE: Endocrine Physiology, 3rd Edition.
 http://www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

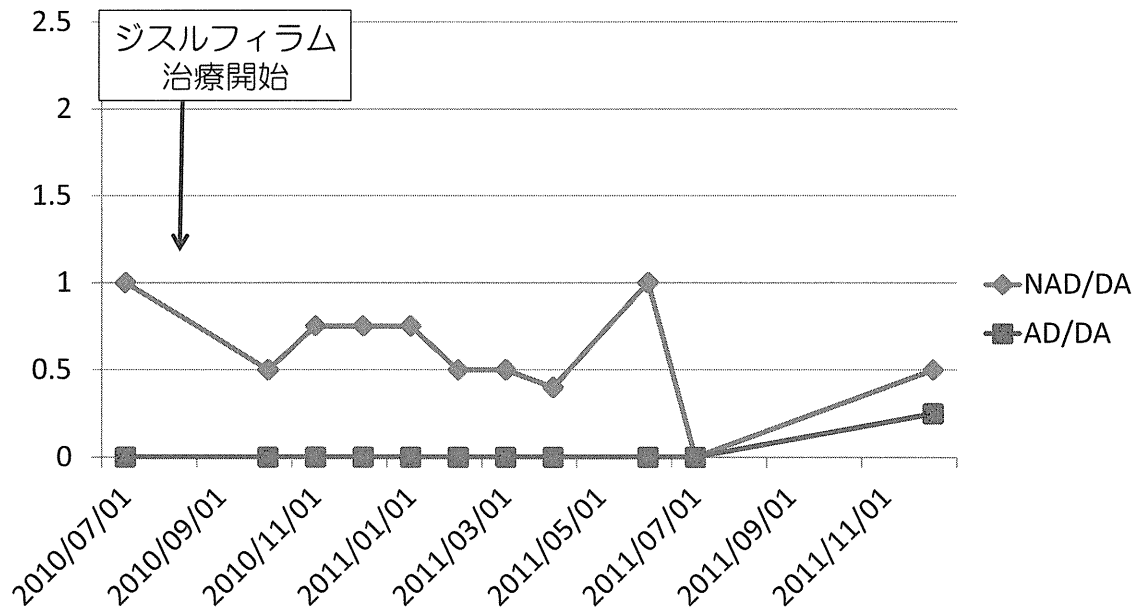
①-血中NAD/DA・AD/DA比



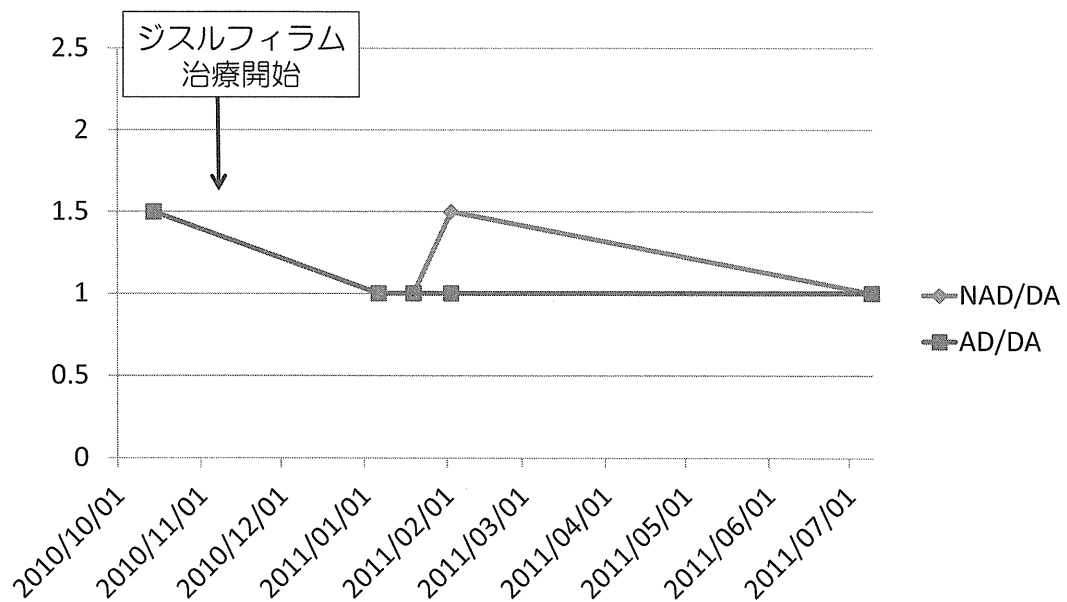
②-血中NAD/DA・AD/DA比



③-血中NAD/DA・AD/DA比



④-血中NAD/DA・AD/DA比(OHS)



尿 VMA/HVA

	before	after
Pt. 1 (MD)	---	0.1~0.292
Pt. 2 (MD)	0.189	0.147
Pt. 3 (MD)	0.122	0.178
Pt. 4 (OHS)	0.065	0.125

- 尿VMA/HVA比はDBH活性の指標となる（メンケス病では0.25以下）。ジスルフィラム治療開始前後で明らかな上昇はみられなかった。

腰椎骨密度

	before	after
Pt. 1 (MD)	0.374	0.380
Pt. 2 (MD)	0.245	0.269
Pt. 3 (MD)	0.541	0.498
Pt. 4 (OHS)	0.704	0.740

- ジスルフィラム投与前後で明らかな変化はみられなかった。

腎・尿細管機能

- BUN、クレアチニンは正常を保っていた。
- メンケス病では銅投与によると思われる尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンの高値がみられたが、ジスルフィラム併用での増悪傾向はなく、OHSでは正常範囲であった。

尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\mu\text{g/l}$):

	before	after
Pt. 1 (MD)	4,110~27,600	20,600
Pt. 2 (MD)	1,370~5,940	2,730
Pt. 3 (MD)	30,200~73,924	39,600
Pt. 4 (OHS)	<190	<190

まとめ

- ジスルフィラム投与後、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られる。
- 意思表示が多くなった、表情が豊かになった、など、神経症状の改善とも考えられる変化を示した例もあった。
- 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。
- 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。

結語

- ジスルフィラムは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。ひきつづき効果・安全性について検討を加えてゆく。

microPETを用いたメンケス病モデルマウス における銅キレート剤の効果に関する研究

野村志保¹⁾ 野崎聡²⁾ 武田泰輔¹⁾ 二宮英一¹⁾ 濱崎考史¹⁾ 工藤聡志¹⁾
藤岡弘季¹⁾ 林中恵美²⁾ 和田康弘²⁾ 藤澤千恵³⁾ 渡辺恭良²⁾
児玉浩子³⁾ 新宅治夫¹⁾

- 1) 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学教室
- 2) 理化学研究所分子イメージング科学研究センター(CMIS)
- 3) 帝京大学医学部小児科

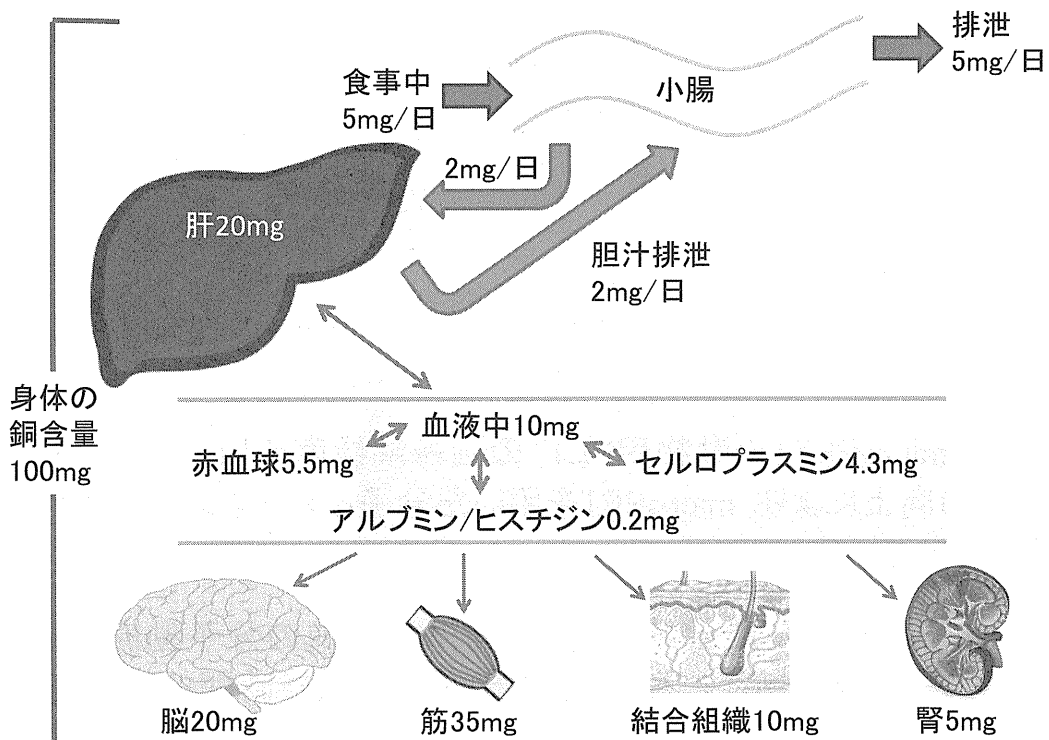
メンケス病とは

- ✓ 銅輸送蛋白であるATP7A遺伝子異常により生じる先天性銅代謝異常症である。小腸での銅吸収障害、各臓器での銅輸送障害(欠乏/蓄積)を来す。
- ✓ 銅は多くの酵素蛋白と結合し、細胞の代謝機能に関係するため、全身の症状を呈する。中枢神経障害、血管脆弱性、毛髪異常(kinky hair)、色白、低体温、骨変化、易感染性などを示す。
- ✓ 治療としてヒスチジン銅の皮下注射が行われている。近年、中枢神経障害を改善する目的で、ヒスチジン銅に脂溶性銅キレート剤であるジスルフィラム(ノックビン)を併用する治療が行われている。

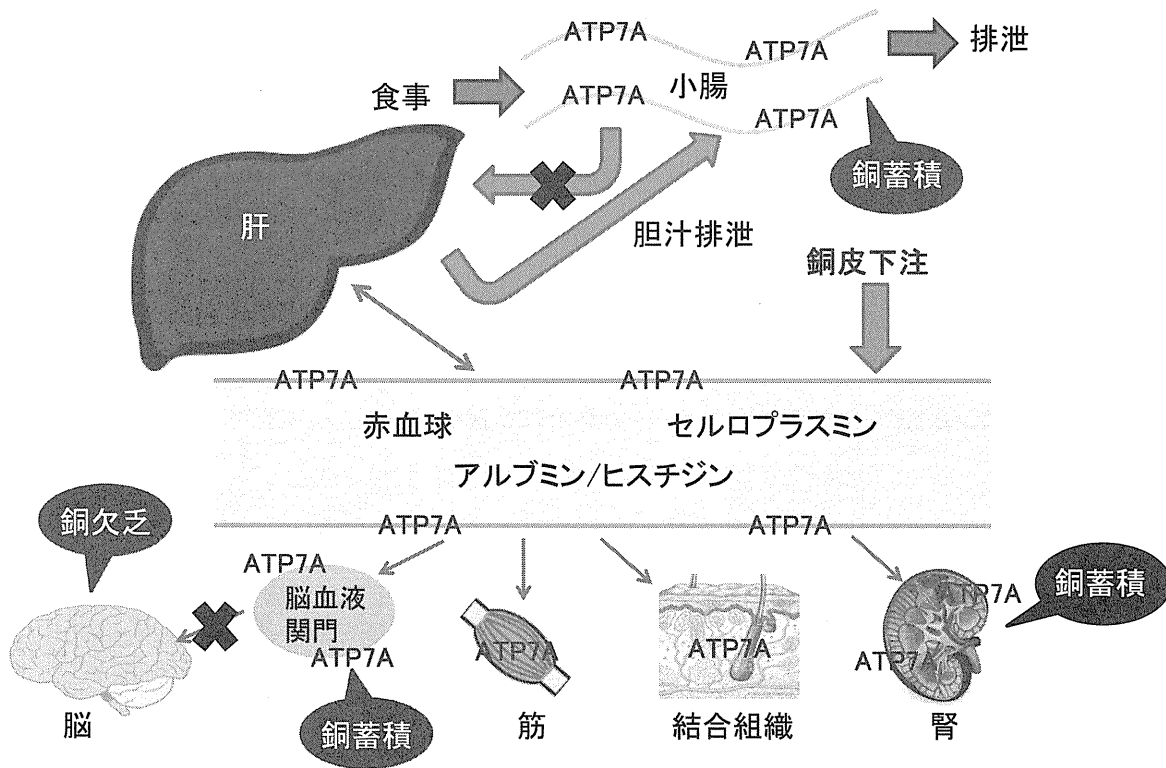
銅の役割

酵素	機能	欠乏症状
チトクローム C酸化酵素	電子伝達系	中枢神経症状 筋力低下 呼吸不全
スーパーオキシドディスムターゼ	フリーラジカル除去	中枢神経症状 低体温
チロシナーゼ	メラニン産生	色素低下
ドーパミンβヒドロキシラーゼ	カテコラミン産生	中枢神経症状 筋力低下 低体温
リシルオキシダーゼ	コラーゲン・エラスチンの架橋形成	血流障害 出血 膀胱憩室 皮膚関節過進展 骨粗鬆症
S-S架橋酵素	ケラチンの架橋	毛髪異常

銅の吸収/体内分布/排泄



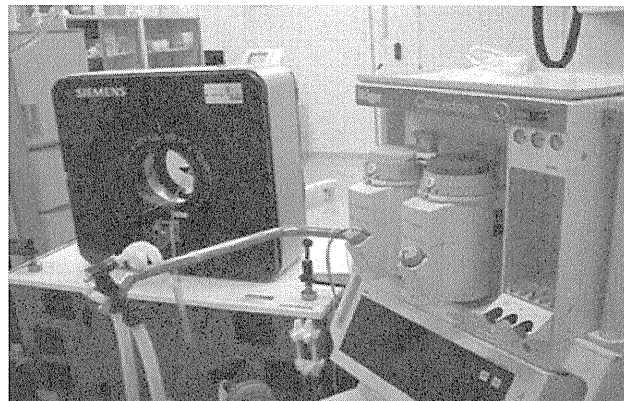
メンケス病における銅の体内動態



microPETとは

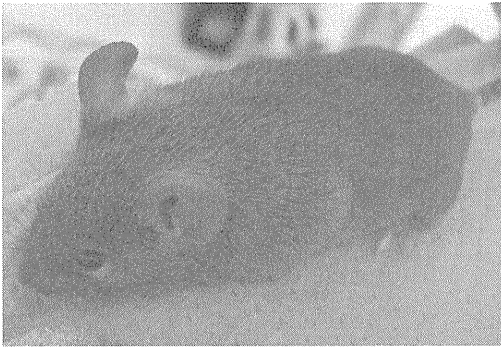
microPET Focus220
(Siemens, USA)

分解能 1.4mm

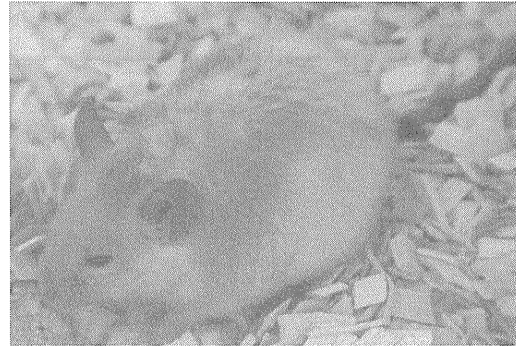


- ✓ 近年、microPET(小動物用PET)の画像解像度やトレーサー作成技術の向上により、microPETを用いた分子イメージング研究が進展してきている。
- ✓ microPETを用いることで、非侵襲的に生体内の分子動態を、定量的に繰り返し測定することができる。空間的・時間的な動態が分子レベルで解析できる。

正常マウス
(C3H/Heマウス)



メンケス病モデルマウス
(マクラマウス) ※帝京大学より提供

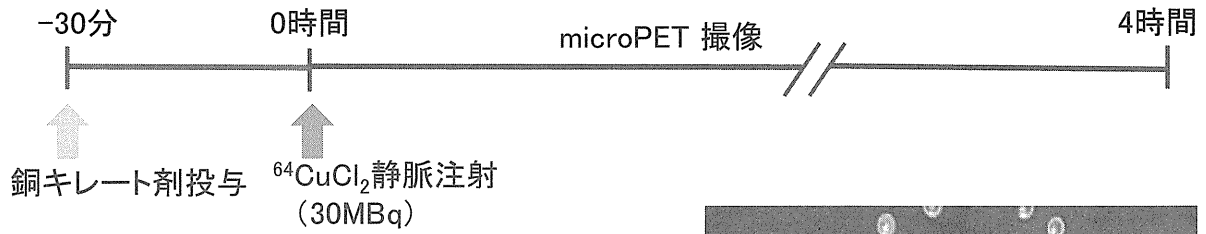


毛は白色で、ヒゲがねじれている。

研究目的

- ✓ メンケス病の治療として、ヒスチジン銅の皮下注射が行われているが、中枢神経障害の改善は乏しい。
- ✓ 近年、銅と脂溶性銅キレート剤であるジスルフィラムの併用療法による中枢神経障害の改善が期待されている。
- ✓ メンケス病では、中枢神経のみならず、ATP7A異常により、全身臓器の銅分布異常がある。メンケス病モデルマウス(マクラマウス)では、腎臓での銅蓄積が知られている。
- ✓ 今回、メンケス病モデルマウスに対し、脂溶性銅キレート剤であるジスルフィラム、水溶性銅キレート剤であるペニシラミンを投与し、microPETを用いて、脳への銅集積と腎臓での銅排泄能に関して検討した。

実験方法



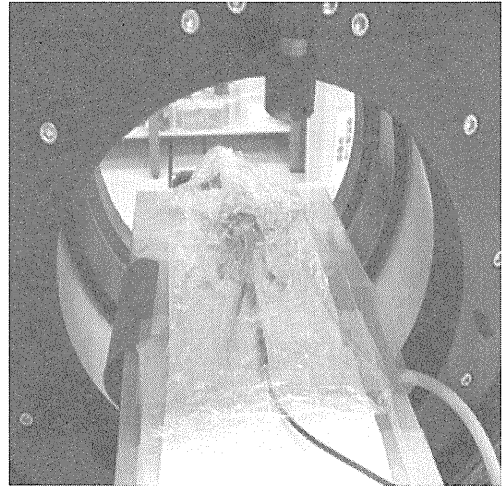
動物:

正常マウス(C3H/Heマウス) 4-5週齢 雄
 メンケス病モマウス(マクラマウス) 4-8週齢 雄

麻酔; 吸入麻酔(イソフルラン・笑気)

銅キレート剤:

(脂溶性) ジスルフィラム(D) 腹腔内注射
 (100mg/kg)
 (水溶性) ペニシラミン(PEN) 皮下注射
 (100mg/kg or 200mg/kg)



正常マウスでは、多くの銅は肝臓に集積し胆汁排泄された。

0分 →

