

害と神経症状は、同時にあるいは時間差をもって生じる。

4. 発症前型

家族内検索や、他疾患の検索中あるいは Wilson 病スクリーニングにて症状の出現前に診断された症例をいう。

IV 検査所見

1. 生化学的検査

Wilson 病におけるもっとも特徴的な生化学的検査所見は、血清セロプラスミン値低下と尿中銅排泄量増加である。しかし、本症患者の約 5% に血清セロプラスミン値正常例が存在する。また、4 歳以下の年少例における尿中銅排泄量は正常対照群と比し有意差が存在しない。これらの点は、本症を診断する時に注意すべきである。血清銅値は多くの場合低値であるが、溶血を伴う症例では正常から高値となる。血清尿酸値は発症後症例では一般的に低く、発症前症例は低くならないことが多い。Wilson 病においてもっとも特異的な検査所見は肝銅含量の増加である。200 $\mu\text{g/g}$ wet tissue または 250 $\mu\text{g/g}$ dry tissue 以上という著明な高値を示す。

2. 画像検査

神経症状を呈する Wilson 病の頭部 MRI 検査では、T2 強調画像にて被殻・淡蒼球のほかにも視床腹側部、尾状核頭部、中脳、橋、小脳などにも異常信号がみられる⁶⁾⁷⁾ (図 3⁸⁾)。

V 診断

Wilson 病は、発症年齢が幅広く、さまざまな臨床症状を呈するため診断に苦慮する症例も多い。幼児期以降の急性・慢性の肝障害および学童期以降の神経症状をみた時は、本症の可能性を考え診断を進めるべきである。また、学童期以降の血尿や思春期以降の精神症状をみた時も、本症は鑑別すべき疾患の一つとして考える

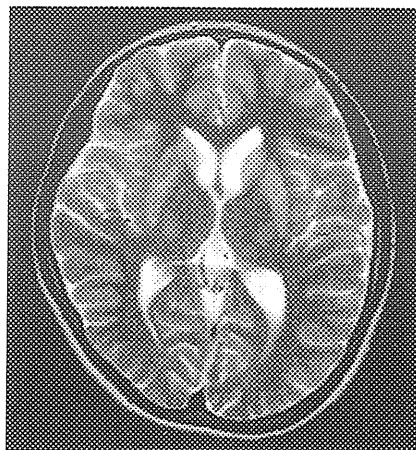


図 3 神経型 Wilson 病症例の頭部 MRI (T2WI) 検査所見 (清水 教一, 2011⁸⁾)

13 歳女子。構音障害と振戦にて発症した。両側基底核に高信号域を左右対称に認める。

必要がある。Wilson 病を疑った時や鑑別診断を行う時は、まず血清セロプラスミン値、血清銅値および尿中銅排泄量の測定を行う。Kayser-Fleischer 角膜輪の有無を確認するため、眼科的検索も必要である。

確定診断法としては、肝細胞中の銅含量測定がもっとも信頼性が高い。肝銅含量が 200 $\mu\text{g/g}$ wet tissue あるいは 250 $\mu\text{g/g}$ dry tissue 以上であれば Wilson 病と診断できる。また新しい確定診断法としては *ATP7B* 遺伝子の構造解析による遺伝子診断法があげられる⁹⁾¹⁰⁾。*ATP7B* 遺伝子の 2 つのアリル両方に変異が同定されれば、Wilson 病と診断を確定することが可能である。とくに年少例や家族内検索では有用な確定診断法である⁹⁾¹⁰⁾。ただし、Wilson 病であっても遺伝子解析にて変異が同定できない症例が 10% 程度存在する¹⁰⁾。すなわち、本検査の結果が陰性であっても Wilson 病を否定することはできない。このことは十分に考慮すべきである。

表 2 に藤井が 1997 年に報告した発症前型

表2 Wilson 病の診断基準

検査所見	
1. 肝銅含量	$\geq 200 \mu\text{g/g wet tissue}$ or $\geq 250 \mu\text{g/g dry tissue}$
2. 血清セルロプラスミン値	$\leq 20 \text{ mg/dL}$
3. 尿中銅排泄量	(1) $\geq 100 \mu\text{g/日}$ (2) $\geq 1.5 \mu\text{g/kg/日}$ (3) $\geq 0.2 \mu\text{g/mg creatinine}$
診断基準	
上記検査所見 1, 2, 3 のうち 2 つ以上を満たせば Wilson 病と診断してよいと考える。 ただし、肝銅含量の増加が認められれば Wilson 病と診断できる。 ATP7B 遺伝子解析にて両方のアリルに変異が認められればやはり Wilson 病と診断できる。	

(藤井秀樹, 1997¹¹⁾より改変)

表3 Wilson 病治療薬

薬剤	投与量	服薬方法	特徴
D-ペニシラミン (メタルカプターゼ®)	20~25 mg/kg/日 (初期治療) 10~15 mg/kg/日 (維持期)	食間空腹時 (食前 1 時間あるいは食後 2 時間以上)	優れた除銅効果を有する 副作用が多い 神経症状の一時増悪が多い
塩酸トリエンチン (メタライト 250®)	40~50 mg/kg/日 (初期治療) 25~30 mg/kg/日 (維持期)	食間空腹時 (食前 1 時間あるいは食後 2 時間以上)	副作用がきわめて少ない 神経症状に治療効果が高い
酢酸亜鉛 (ノベルジン®)	75~150 mg/日 (成人) 50~75 mg/日 (小児)	食前 1 時間あるいは食後 2 時間	食事療法が緩和できる 重篤な副作用は少ない 除銅効果発現までに時間がかかる

Wilson 病の診断基準を示す¹¹⁾。この基準は発症後症例の診断にも有用である。血清セルロプラスミン値低下と尿中銅排泄量増加を認めれば、本症と診断して治療を開始してよいと考える。年少例や、この基準を満たさないものの Wilson 病が強く疑われる非定型例に関しては、遺伝子解析や肝銅含量測定が必要となる。

VI 治療

現在 Wilson 病の治療薬として、銅キレート薬の D-ペニシラミンと塩酸トリエンチン、ならびに亜鉛薬である酢酸亜鉛の 3 剤が認可・販売されている (表 3)。これらの内科的治療には、低銅食療法を併用する。また、急性あるい

は慢性に肝不全に陥った症例には肝移植も行われている。

1. 銅キレート薬

a. D-ペニシラミン (メタルカプターゼ®)

本邦における Wilson 病治療の第 1 次選択薬であり、優れた除銅効果を有している。投与方法は、20~25 mg/kg/日を食間空腹時に 2~3 回に分けて内服する。重要なことは、必ず「食間空腹時」に内服することであり、食前 1 時間もしくは食後 2 時間以上あけて服薬するよう厳密に指導する必要がある。食事の直前や直後では、食事中の金属と結合してしまい、血液中に吸収されず、期待した治療効果が得られなくなる。

本薬剤で治療を開始する時は、維持量の 1/2 量から開始し、数週間で維持量まで増量する。

D-ペニシラミンの最大の問題点は、副作用の出現頻度が20~25%と高いことである¹²⁾。また、神経症状を有する症例に対しては、一過性にその神経症状を増悪させる可能性が高い。この「神経症状の一時増悪」は、長引くと不可逆的になるので注意が必要である。

b. 塩酸トリエンチン (メタライト 250[®])

D-ペニシラミンが副作用などにより使用できない、あるいは効果がない症例に用いられる。本症における第2次選択薬である。また、神経症状に対する一時増悪の可能性が低く、治療効果が高いとの報告があるため¹³⁾、神経症状がみられる症例に対しては初めから使用することもある。40~50 mg/kg/日をD-ペニシラミンと同様食間空腹時に分2~3にて内服する。本薬剤の最大の利点は、副作用がほとんどないことである。

2. 亜鉛薬

a. 酢酸亜鉛 (ノベルジン[®])

酢酸亜鉛の作用機序は、腸管上皮粘膜細胞でのメタロチオネイン誘導による腸管からの銅の吸収阻害と考えられている¹⁴⁾¹⁵⁾。単剤では、発症前型症例ならびに治療により症状や検査所見が安定している症例に適応がある。亜鉛として75~150 mg/日 (成人量)あるいは50~75 mg/日 (小児)を分3 (50 mg/日は分2)として食前1時間もしくは食後2時間に内服する。亜鉛薬は繊維質や乳製品などと結合する性質を持っており、それらを含む食事や飲み物と一緒に内服すると吸収が阻害される¹⁶⁾¹⁷⁾。そのため、食事から一定の時間を空けて服薬することが望ましい。

酢酸亜鉛は銅キレート薬との併用も可能である。この場合は発症後症例の初期治療にも使用できる。なお、銅キレート薬と亜鉛薬を併用する場合は、銅キレート薬と亜鉛が消化管内にて結合してしまうのを防ぐため、服薬時間を最低でも1時間以上ずらす必要がある。

3. 低銅食療法

銅の摂取量は、治療開始時には1.0 mg/日 (乳

幼児は0.5 mg/日)以下に制限する。治療により症状や検査値が改善し安定すれば、1.5 mg/日まで摂取可能とする。なお、酢酸亜鉛を内服している時は、銅キレート薬のみにて治療を行っている時ほど厳密な銅の摂取制限は必要ないと考えられている。

4. 肝移植

本邦では生体肝移植が大多数を占める。劇症肝炎型 Wilson 病、進行性・持続性肝不全、キレート薬などのコンプライアンスが悪く肝不全に陥った例および門脈圧亢進による再発性の消化管出血などの症例が肝移植の適応となると考えられている¹⁸⁾¹⁹⁾。

おわりに

Wilson 病に対する内科的治療は、あくまで薬により銅代謝の状態を良好に保持するものであり、決して治癒させるものではない。治療により症状が改善あるいは消失しても、または診断時から無症状であったとしても、治療は生涯に渡って継続されねばならない。

本症の予後は、診断ならびに治療開始時期と、服薬コンプライアンスの良否によって規定されると、肝臓や中枢神経に不可逆的変化が生じ、適切な治療が行われても十分な改善がみられないことがある。逆に、家族内検索などにより診断され、発症前に治療が開始されれば、生涯発症することなく過ごすことも可能である。また、治療は生涯継続しなければならないため、その期間はきわめて長期となる。本症患者の中には、発症前や発症早期に治療が開始され、まったく普通の日常生活を送っていたにもかかわらず、怠薬のため症状が出現あるいは再燃し、重篤な症状を抱えながら生活することになったり、最悪の場合は、死亡したりする例がみられる。良好な服薬コンプライアンスを保つことが、本症の予後をよくするためにはきわめて重要である。

文献

- 1) Aoki T et al : Nationwide survey of clinical feature of Wilson's disease in Japan. In ; Lam STS, Pang CCP (eds) ; Neonatal and Perinatal Screening : The Asian Pacific Perspectives, The Chinese University Press, Hong Kong, 1996
- 2) Culotta VC, Gitlin JD : Disorder of copper transport. In ; Scrover CR et al (eds) ; The Metabolic Basis of Inherited Disease, vol.2, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2001 : 3105-3126
- 3) 青木継稔 : 遺伝性銅代謝異常症の臨床とその分子病態. Biomed Res Trace Elements 2004 ; 15 : 307-315
- 4) 中村浩章, 清水教一 : 金属代謝異常症. 46 手指と構音障害を認めた 43 歳女性. 遠藤文夫ほか (編) ; 症例から学ぶ先天代謝異常症. 診断と治療社, 2009 : 204-207
- 5) 清水教一ほか : 全国調査からみた神経型・肝神経型 Wilson 病の臨床像および肝銅含量に関する検討. 脳と発達 1996 ; 28 : 391-397
- 6) 池田修一 : 神経型 Wilson 病の臨床像と診断, 精神症状および脳の画像診断を含めて. 医学のあゆみ 2006 ; 216 : 819-821
- 7) King AD et al : Cranial MR imaging in Wilson's disease. AJR Am J Roentgenol 1996 ; 167 : 1579-1584
- 8) 清水教一 : 金属代謝異常症. 遠藤文夫ほか (編) ; 先天代謝異常症 Diagnosis at a Glance. 診断と治療社, 2011 : 79-81
- 9) Shimizu N et al : Molecular diagnosis of Wilson's disease. Lancet 1997 ; 349 : 1811-1812
- 10) Nakamura H, Hemmi H, Shimizu N : Molecular diagnosis of Wilson disease in Japanese patients. J Med Soc Toho 2009 ; 56 : 65-70
- 11) 藤井秀樹 : 発症前 Wilson 病のセルロプラスミン及び銅代謝に関する研究, 診断基準作成の試み. Biomed Res Trace Elements 1997 ; 8 : 75-83
- 12) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T : Treatment and management of Wilson's disease. Pediatr Int 1999 ; 41 : 419-422
- 13) 清水教一, 青木継稔 : 神経症状を呈した Wilson 病症例に対する銅キレート薬治療に関する検討. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2004 ; 17 : 95-97
- 14) Lee D-Y et al : Treatment of Wilson's disease with zinc. VII. Protection of the liver from copper toxicity by zinc-induced metallothionein in a rat model. J Lab Clin Med 1989 ; 114 : 639-645
- 15) Yuzbasiyan-Gurkan V et al : Treatment of Wilson's disease with zinc : X. Intestinal metallothionein induction. J Lab Clin Med 1992 ; 120 : 380-386
- 16) Oelshlegel Jr FJ, Brewer GJ : Absorption of pharmacologic dose of zinc. Zinc Metabolism : Current Aspects in Health and Disease, Alan R Liss, Inc, New York, 1997 : 299-316
- 17) Pecoud A et al : Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. Clin Pharmacol Ther 1975 ; 17 : 469-474
- 18) Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I : Liver transplantation for Wilson disease : indication and outcome. Hepatology 1994 ; 19 : 583-587
- 19) 藤澤知雄 : わが国における Wilson 病の肝移植, 適応と移植成績. 医学のあゆみ 2006 ; 216 : 823-827

ウイルソン病の新しい治療法（治療アルゴリズム）

清水教一*

はじめに

ウイルソン病は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。原因遺伝子である *ATP7B* 遺伝子は、染色体 13 番長腕, 13q14.3 に位置する。肝臓をはじめ、大脳基底部、角膜および腎臓などに過剰な銅の沈着を認め、種々の臓器障害を呈する。わが国における発症頻度は出生 35,000 から 45,000 人に 1 人と推定されており¹⁾、先天性代謝異常症としては比較的頻度が高い疾患である。発症年齢は 3 歳から 50 歳台と幅広く分布しており、わが国における発症のピークは 10～11 歳ころである¹⁾。本症は進行性であり、その自然歴では予後不良であるが、治療可能な数少ない先天性代謝異常症のひとつでもある。早期から適切な治療が行われれば、十分な社会復帰、あるいは発症の予防が可能である。

I. ウイルソン病の病態

ATP7B 遺伝子から産生される蛋白は、6 個の銅結合部位をもつ膜蛋白であり、P-type ATPase の一種であると推察されている。この蛋白は、肝細胞内から胆汁中への銅の排泄と、活性型セルロプラスミン蛋白の合成過程における銅の供給をつかさどると考えられている。本症の病態の中心は、肝臓から胆汁中への銅の排泄障害である。肝

細胞内に取り込まれた銅は胆汁中へ排泄されずに肝細胞内に蓄積していく。それらの銅はメタロチオネインと結合し、無毒化されて貯蔵される。しかし、貯蔵閾値をこえたとき、銅イオンとヒドロキシラジカルなどのフリーラジカルが出現し、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) などの活性酸素消去能をこえると細胞障害を生じる。さらに肝臓から血中に放出された非セルロプラスミン銅は、全身諸臓器、とくに大脳基底部、角膜および腎臓などに蓄積し、それらの臓器障害をひき起こす。

II. ウイルソン病の症状と所見

ウイルソン病の臨床症状は、主に肝障害と神経障害によって生じる。また、所見としてきわめて特徴的なのは、角膜周囲の銅沈着による Kayser-Fleischer 角膜輪である。そのほかに、精神症状や腎障害などがみられることもある。肝障害は、急性あるいは慢性肝炎の症状を呈し、最終的には肝硬変へと進行する。また、意識障害と溶血を伴い急速に肝不全が進行する劇症肝炎型の症例も、全体の 4～7% 程度に認められる¹⁾。神経症状は主に錐体外路症状である。構音障害、歩行障害、羽ばたき振戦などが高い頻度で認められる。ほかに知能障害、ジストニア、仮性硬化症なども呈する。

III. ウイルソン病の診断

上記した症状、あるいは一般血液検査での肝酵素の上昇などから本症を疑い、特殊検査を施行する。本症はさまざまな臨床症状を呈し、発症年齢も幅広いため診断に苦慮する症例も多い。幼児期

Shimizu Norikazu

* 東邦大学医療センター大橋病院小児科
(〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6)
TEL 03-3468-1251 FAX 03-3468-2927
E-mail: norikazu@med.toho-u.ac.jp

表 ウイルソン病の治療薬

薬 剤	投与量	服薬方法	特 徴
D-ペニシラミン (メタルカプターゼ®)	20~25 mg/kg/日 (初期治療) 10~15 mg/kg/日 (維持期)	食間空腹時 分 2~3 (食前 1 時間あるいは食後 2 時間以上)	除銅効果に優れる 副作用が多い
塩酸トリエンチン (メタライト 250®)	40~50 mg/kg/日 (初期治療) 25~30 mg/kg/日 (維持期)	食間空腹時 分 2~3 (食前 1 時間あるいは食後 2 時間以上)	副作用がきわめて少ない 神経症状に治療効果が 高い
酢酸亜鉛 (ノベルジン®)	75~150 mg/日 (成人) 50~75 mg/日 (小児)	食前 1 時間あるいは食後 2 時間 原則分 3 (50 mg は分 2)	食事療法が緩和できる 除銅効果発現に時間が かかる 重篤な副作用は少ない

以降の急性・慢性の肝障害および学童期以降の神経あるいは精神症状をみたときは、本症を鑑別すべき疾患として考慮すべきである。特殊検査としては、まず血清セロプラスミン値、血清銅値および尿中銅排泄量の測定を行う。Kayser-Fleischer 角膜輪検索のため、眼科的検索も必要である。確定診断法として最も信頼性が高いのは、肝細胞中の銅含量測定である。200 $\mu\text{g/g}$ wet tissue あるいは 250 $\mu\text{g/g}$ dry tissue 以上あればウイルスン病と診断できる。また、原因遺伝子である *ATP7B* 遺伝子の変異が同定できれば、やはり確定診断となる^{2,3)}。当教室の藤井が 1997 年に報告した発症前型ウイルスン病の診断基準⁴⁾は、発症後症例の診断においても有用である。この基準では、①血清セロプラスミン値低下 (20 mg/dL 以下)、②尿中銅排泄量増加 (100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ または 0.2 $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}$ 以上)、ならびに③肝銅含量の増加 (200 $\mu\text{g/g}$ wet tissue 以上) のうち 2 つ以上を認めれば本症と診断してよい⁴⁾。ただし、肝銅含量の増加を認めれば診断できる。年少例や、①と②の基準を満たさないもののウイルスン病が強く疑われる症例に関しては、肝銅含量測定や遺伝子解析が必要である⁴⁾。

IV. ウイルソン病の治療

1. 治療の基本方針

ウイルスン病を治療する場合の基本的方針は、薬物療法による除銅と低銅食療法である。また、劇症型ウイルスン病症例など、急性あるいは慢性に肝不全に陥った症例、門脈圧亢進による再発性

の消化管出血および難治性の神経合併症を有する症例は肝移植の適応となる⁵⁾。薬物療法は、銅キレート薬による銅排泄の促進あるいは亜鉛薬による銅吸収の阻害の 2 種類の方法がある (表)。これらを単独あるいは併用にて用いる。また、銅の摂取を制限する低銅食療法も必要となる。銅キレート薬には、D-ペニシラミン (メタルカプターゼ®) と塩酸トリエンチン (メタライト 250®) の 2 種類があり、亜鉛薬は酢酸亜鉛 (ノベルジン®) である。

2. 銅キレート薬

1) D-ペニシラミン

わが国におけるウイルスン病治療の第 1 次選択薬である。血液中の銅と結合し、尿中に排泄させる。その銅キレート効果は強力であり、優れた除銅効果を有する。また、本症治療薬の中で最も長い歴史をもつ。尿中に排泄されるため、服用中は尿中銅排泄量が常に高値となる。投与方法は、15~25 mg/kg/日を食間空腹時に 2~3 回に分けて内服する。重要な点は、必ず空腹時 (食前 1 時間もしくは食後 2 時間以上あけて) に内服することである。食後や食前の内服によって消化管内にて食事と D-ペニシラミンが一緒になると、食事の銅あるいは他の金属と結合して血液中に吸収されなくなる。本薬剤の欠点は、副作用の出現頻度が 20~25% と高いことである⁶⁾。また、神経症状を有する症例では、一過性に症状を増悪させる可能性がある。なお、治療により症状が安定し、ウイルスン病治療薬を服用しない状態での尿中銅排泄量 (基礎銅排泄量) が 50~70 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下となった治療維持期の症例では、投与量を 10~

15 mg/kg/日に減量することができる。

2) 塩酸トリエンチン

ウイルソン病に対する第2次選択薬である。銅キレート効果はD-ペニシラミンより劣るが、使用量の調整によりほぼ同等の生物学的効果を得ていると考えられる。D-ペニシラミンが副作用などにより使用できないD-ペニシラミン不耐症例や効果が乏しい例に用いる。また、神経症状に対する治療効果が高いとの報告⁷⁾があり、神経症状がみられる症例に対しては初めから使用することもある。用量としては、40~50 mg/kg/日を分2~3にて内服する。治療維持期では20~25 mg/kg/日まで減量できる。服薬のポイントは、D-ペニシラミンと同様食間空腹時に服用することである。本薬剤の服用中も尿中銅排泄量は増加する。最大の利点は、副作用がほとんどみられないことである。

3. 酢酸亜鉛(亜鉛薬)

亜鉛薬は、腸管上皮粘膜細胞にてメタロチオネインを誘導し、それが銅と結合して細胞内に留まることにより、銅吸収を阻害する^{8,9)}。体内への銅の吸収を減らし、また唾液や消化管液中に分泌される銅の再吸収を阻害する。そのため、本剤の服用中は尿中銅排泄量が低下する。使用量・方法は、亜鉛として75~150 mg/日(成人)あるいは50~75 mg/日(小児)を分3(50 mg/日は分2)として食前1時間もしくは食後2時間に内服する。亜鉛は、繊維質や乳製品などと結合する性質があるため、それらを含む食事や飲み物と一緒に服用すると吸収が阻害される^{10,11)}。そのため、食事から一定の時間を空けることが望ましいが、その程度は銅キレート薬内服時より厳密でなくてもよいと考えられている。重篤な副作用はほとんどみられない。また、血液中に吸収された亜鉛は肝細胞中のメタロチオネインの産生も誘導するため、肝細胞中に蓄積した銅と結合して無毒化し、肝庇護作用を発揮する¹²⁾。欠点は、その薬理作用により除銅効果がでるまでに比較的長期間を要することである。なお、本薬剤は初期治療と治療維持期において投与量は変化しない。

本薬剤は、単剤での治療のみならず、銅キレ-

ト薬との併用も可能である。この場合は、銅キレート薬と亜鉛が消化管内にて結合してしまうのを防ぐため、服薬時間を最低でも1時間以上ずらす必要がある。

4. 低銅食

食事からの銅の摂取を制限するために、薬物療法と並行して「低銅食療法」を行う。銅の摂取量は、治療開始時には1.0 mg/日(乳幼児は0.5 mg/日)以下に制限する。治療により症状や検査値が改善し安定すれば、1.5 mg/日まで摂取可能とする。なお、亜鉛製剤を内服しているときは、銅キレート薬のみにて治療を行っているときほど厳密な銅の摂取制限は必要ないと考えられている。

V. 治療薬の選択(治療のアルゴリズム)

筆者が考える「治療のアルゴリズム」を図に示す。ウイルソン病と診断されたときの臨床症状と検査所見の重症度によって初期治療に用いる薬剤を選択する。軽度の肝症状のみ、あるいは代償性肝硬変の場合は、酢酸亜鉛あるいは銅キレート薬単剤で治療を開始する。非代償性肝硬変や肝不全などを生じている場合は、銅キレート薬と酢酸亜鉛の併用により治療を開始する。神経症状がみられる場合は、塩酸トリエンチン単剤もしくは塩酸トリエンチンと酢酸亜鉛の併用を行う。明らかな臨床症状がなく、肝酵素の上昇のみの症例に対しては、酢酸亜鉛単剤にて治療を開始する。いずれの症例においても、治療維持期となれば、酢酸亜鉛単剤あるいは減量した銅キレート薬単剤での治療を行う。

Key Points

- ① ウイルソン病治療薬を内服するときは、服薬時間と食事との関係に十分注意する。
- ② 神経症状を有する症例には塩酸トリエンチンを用いる。
- ③ 重症例には、銅キレート薬と亜鉛薬の併用が有効である。

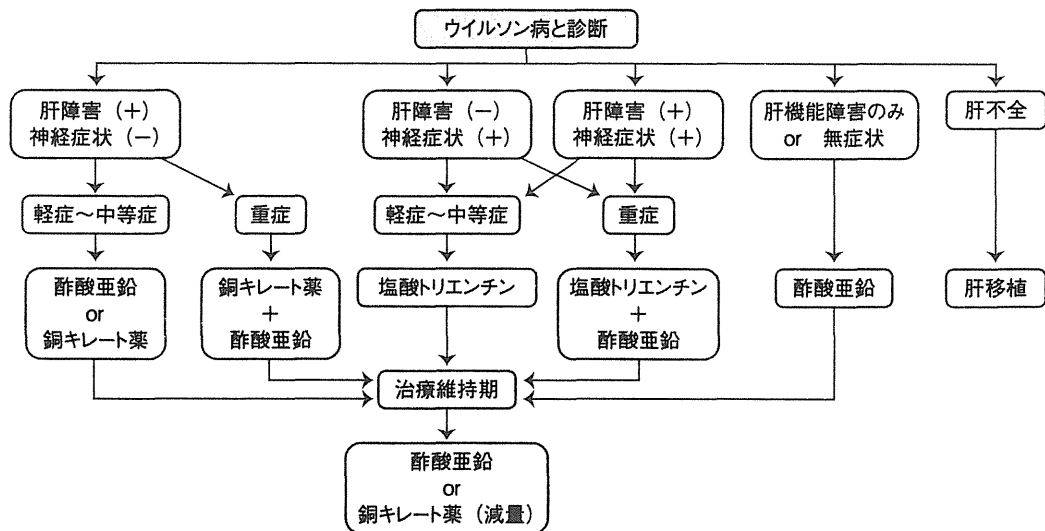


図 ウイルソン病治療薬・方法の選択

文献

- 1) Aoki T, Suzuki M, Fujioka Y, et al : Nationwide survey of clinical feature of Wilson's disease in Japan. In Lam STS, Pang CCP : Neonatal and Perinatal Screening, the Asian pacific perspective, Chinese University Press, Hong Kong, pp25-28, 1996
- 2) Shimizu N, Nakazono H, Watanabe A, et al : Molecular diagnosis of Wilson's disease. Lancet **349** : 1811-1812, 1997
- 3) 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
- 4) 藤井秀樹 : 発症前型 Wilson 病のセルロプラスミン及び銅代謝に関する研究, 診断基準作成の試み. Biomed Res Trace Elements **8** : 75-83, 1997
- 5) 藤澤知雄 : わが国における Wilson 病の肝移植, 適応と移植成績. 医学のあゆみ **216** : 823-827, 2006
- 6) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T : Treatment and management of Wilson's disease. Pediatr Intr **41** : 419-422, 1999
- 7) 清水教一, 青木継稔 : 神経症状を呈した Wilson 病症例に対する銅キレート薬治療に関する検討. 日小児臨床薬理会誌 **17** : 95-97, 2004
- 8) Lee D-Y, Brewer GJ, Wang Y : Treatment of Wilson's disease with zinc. VII. Protection of the liver from copper toxicity by zinc-induced metallothionein in a rat model. J Lab Clin Med **114** : 639-645, 1989
- 9) Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T, et al : Treatment of Wilson's disease with zinc : X. Intestinal metallothionein induction. J Lab Clin Med **120** : 380-386, 1992
- 10) Oelshlegel FJ Jr, Brewer GJ : Absorption of pharmacologic doses of zinc. In Brewer GJ, Prasad AS : Zinc Metabolism : Current Aspects in Health and Disease, Alan R. Liss, New York, pp299-316, 1977
- 11) Pecoud A, Donzel P, Schelling JL : Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. Clin Pharmacol Ther **17** : 469-474, 1975
- 12) Brewer GJ, Askari FK : Wilson's disease : clinical management and therapy. J Hepatol **42** (Suppl 1) : S13-21, 2005

* * *

特集 実地臨床に役立つ先天代謝異常症の知識

IV. 治療法の実際と現状

Wilson 病の治療

しみず のり かず
清水 教 ー 東邦大学医療センター大橋病院小児科

要旨 先天性銅代謝異常症の代表的疾患である Wilson 病の治療の基本的方針は、薬物療法による除銅と低銅食療法である。現在、治療薬としては2種類の銅キレート薬、D-ペニシラミンならびに塩酸トリエンチンと、銅吸収阻害薬である亜鉛薬、わが国では酢酸亜鉛、が存在する。また、銅キレート薬と亜鉛薬は併用することも可能である。それぞれの薬剤の特徴をよく理解し、症例の病型、重症度ならびに経過によって使い分けることが必要である。

Key words 銅, セルロプラスミン, D-ペニシラミン, 塩酸トリエンチン, 酢酸亜鉛

Wilson 病とは

Wilson 病は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。本症の原因遺伝子は *ATP7B* 遺伝子であり、染色体13番長腕13q14.3に位置している。この *ATP7B* 遺伝子の異常により Wilson 病が発症する。その病態の中心は、肝臓から胆汁中への銅の排泄障害である。その結果、肝臓、中枢神経および角膜などに銅が蓄積し、それらの臓器障害が生じる。また、血清セルロプラスミン値の低下という、本症に特徴的な血液生化学的異常所見をひきおこす。

Wilson 病の特徴的な臨床症状・所見は、肝障害、神経症状ならびに眼所見 (Kayser-Fleischer 角膜輪) である。神経症状はおもに錐体外路症状であり、構音障害、振戦ならびに歩行障害などが高い頻度にて見られる。その他に、精神障害、溶血あるいは腎障害などが見られることもある。本症は、その臨床経過や診断時期などにより病型分類がなされている (表1)。特徴的特殊検査所見は、血清セルロプラスミン値低下と尿中銅排泄量の増加である。血清銅値は、多くは低下するが溶血を生じた例などでは正常値あるいは増加する。

幼児期以降の肝障害および学童期以降の神経障

表1 Wilson 病の病型分類

1. 肝型	肝機能障害に基づく症状にて発症し、経過する症例 劇症肝炎型：急性肝不全あるいは劇症肝炎の状態を呈する症例。溶血を伴う
2. 神経型	経過中にまったく肝症状の出現や肝機能障害がなく、神経症状のみにて発症し、経過する症例
3. 肝神経型	神経症状および肝症状、肝機能障害がともに (同時にあるいは時間差をもって) 認められる症例
4. 発症前型	家族内検索にて症状の出現前に診断された例、ならびに他疾患の検索中に偶然発見・診断された例

表2 Wilson病の治療薬

一般名	商品名	種類	特徴
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	銅キレート薬	除銅効果にすぐれる 副作用が多い
塩酸トリエンチン	メタライト250	銅キレート薬	副作用がきわめて少ない 神経症状に治療効果が高い
酢酸亜鉛	ノベルジン	銅吸収阻害薬	肝庇護作用を有する 除銅効果発現に時間がかかる 重篤な副作用は少ない

害を見たときは、Wilson病は必ず鑑別すべき疾患であるといえる。本症を疑ったときは、まず血清セルロプラスミン値、血清銅値および尿中銅排泄量の測定を行う。Kayser-Fleischer角膜輪の有無を確認するため、眼科的検索も必要である。確定診断法としてもっとも信頼性が高いのは、肝細胞中の銅含量測定である。200 $\mu\text{g/g}$ wet tissueあるいは250 $\mu\text{g/g}$ dry tissue以上あればWilson病と診断を確定できる。また原因遺伝子であるATP7B遺伝子の変異が同定できれば、やはり確定診断となる。血清セルロプラスミン値低下(20 mg/dL以下)と尿中銅排泄量増加(100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ または0.2 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Cr以上)を認めれば本症と診断してよいと考える¹⁾。この基準を満たさないものの本症が強く疑われる症例に関しては、肝銅含量測定や遺伝子解析によって診断を確定することが必要である¹⁾。

Wilson病の治療

1. 治療の基本方針

Wilson病の治療は、原則として内科的に行う。その基本的方針は、薬物療法による除銅と低銅食療法である。しかし、劇症肝炎型症例など急性あるいは慢性に肝不全に陥った症例は肝移植の適応となる²⁾。従来、わが国での薬物療法は2種類の銅キレート薬により行われてきた。しかし、2008年4月からわが国においても酢酸亜鉛薬が使用できるようになり、治療薬選択の幅が広がった(表2)。今後は各症例の病型、重症度ならびに経過によって、それぞれの治療薬を使い分けることが必

要であると考えられる。

2. 各薬剤の特徴

次に、3種類あるWilson病治療薬の特徴について解説する。

1) D-ペニシラミン(メタルカプターゼ[®])

Wilson病治療薬の中でもっとも長い歴史をもつ薬剤である。わが国では、本症治療の第一次選択薬となっており、非常に優れた除銅効果を有している。本薬剤は、血液中の銅と結合して尿中に排泄させる銅キレート薬である。そのため、服用中は尿中銅排泄量がつねに高値となる。投与方法は、15~25 mg/kg/日(最大量1,400 mg/日)を食間空腹時に2~3回に分けて内服する。重要な点は、必ず空腹時に内服し、薬剤が吸収されるまでは食事を控えることである(食前1時間もしくは食後2時間以上あけての服用)。食事の直前や直後では、食事の金属と結合して血液中に吸収されなくなり、期待する治療効果が得られなくなる。実際、早期に診断され治療が行われていたにもかかわらず、食直後の内服を続けていたため、症状が進行して不可逆的な障害を残した例が存在する。治療を開始するときは、治療量の1/2程度の少量から開始し、数週間かけて治療量まで増量する。本薬剤の欠点は、副作用の出現頻度が20~25%と高いことである³⁾。おもな副作用を表3に示す。過敏反応もしくは中等度までの副作用の場合は、いったん服用を中止し、症状消失後に再度極少量から漸増することにより使用可能となることもある。しかし、重度の副作用が出現した場合や、同じ副作用がくり返し出現する場合は使

表3 D-ペニシラミンの副作用（文献3）より引用、改変）

過敏反応	発熱 発疹 悪心・嘔吐
軽～中等度	軽度蛋白尿 軽度血小板減少（ 7.5×10^4 cmm以上） 軽度白血球減少（3,000 cmm以上）
重 度	ネフローゼ症候群 重症筋無力症 膠原病 骨髄抑制 Steven-Johnson 症候群 Good-Pasture 症候群

用を中止せざるを得ない。また、神経症状を有する症例では、約50%の症例において一過性に症状を増悪させるという報告がある⁴⁾。このため、神経症状を有する症例への使用は注意が必要である。なお、治療により症状が安定し、Wilson病治療薬を服用しない状態での尿中銅排泄量（基礎銅排泄量）が $50 \sim 70 \mu\text{g}/\text{日}$ 以下となった治療維持期の症例では、投与量を $10 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に減量することができる。

2) 塩酸トリエンチン（メタライト® 250）

わが国では、本症における第二次選択薬という位置づけである。D-ペニシラミンが副作用などにより使用できない例や効果が乏しい例（D-ペニシラミン不耐症例）に用いられる。また、神経症状に対する治療効果が高いとの報告がある⁵⁾。欧米では、本薬剤でも神経症状の一時増悪が20%程度見られると考えられているが⁶⁾、筆者の経験では日本人症例ではその頻度は低く、かつ程度は軽い。これらのことより、神経症状が見られる症例に対しては、はじめから使用するべきであると考えている。本薬剤の銅キレート効果は、*in vitro*においてはD-ペニシラミンより劣るが、使用量の調整により生物学的効果はほぼ同等と考えられる。本薬剤の利点は副作用がほとんど見られないことである。まれに、鉄芽球性貧血やアレルギー反応のために投与中止となった症例が見られる⁷⁾⁸⁾。用量としては、 $40 \sim 50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ （最大量

$2,500 \text{ mg}/\text{日}$ ）を分2～3にて内服する。治療維持期では $20 \sim 25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ まで減量できる。服薬時の重要なポイントは、D-ペニシラミンと同様食間空腹時に服用することである。

3) 酢酸亜鉛（ノベルジン®）

前述のとおり、もっとも新しいWilson病治療薬である。わが国では、単剤投与は無症候性症例（発症前症例ならびに治療によって症状・検査所見が安定している症例）に適応がある。その薬理作用は、経口摂取された銅の吸収阻害である。亜鉛薬は、腸管上皮粘膜細胞においてメタロチオネインを誘導し、それにより腸管からの銅吸収を阻害する⁹⁾¹⁰⁾。これにより生体における銅の「出納バランス」を「負」とすることによって除銅を行う。そのため、銅キレート薬とは異なり、服用中は尿中銅排泄量が低下する。また、血液中に吸収された亜鉛は肝細胞中のメタロチオネインの産生も誘導し、肝細胞中に蓄積した銅と結合して無毒化することにより肝庇護作用を発揮すると考えられている⁹⁾。投与量・服用方法は、亜鉛として $75 \sim 150 \text{ mg}/\text{日}$ （成人）あるいは $50 \sim 75 \text{ mg}/\text{日}$ （小児）を分3（ $50 \text{ mg}/\text{日}$ は分2）として食前1時間もしくは食後2時間に内服する。亜鉛は、線維質や乳製品などと結合する性質があるため、それらを含む食事や飲み物と一緒に服用すると吸収が阻害される¹¹⁾¹²⁾。そのため、銅キレート薬ほど厳密ではないものの、食事から一定の時間を空けることが望ましい。酢酸亜鉛による副作用出現の頻度は、高率ではあるが重篤なものは見られない¹³⁾。発現頻度が高いものは、胃部不快感や悪心などの消化器症状である¹³⁾。臨床検査では、リパーゼとアミラーゼの上昇が高頻度に認められる¹³⁾。本薬剤の欠点は、その薬理作用より銅代謝の改善効果が出るまでに比較的長期間を要することである。また、酢酸亜鉛は単剤での治療のみならず、銅キレート薬との併用も可能である。この場合は、銅キレート薬と亜鉛が消化管内にて結合してしまうのを防ぐため、服薬時間を最低でも1時間

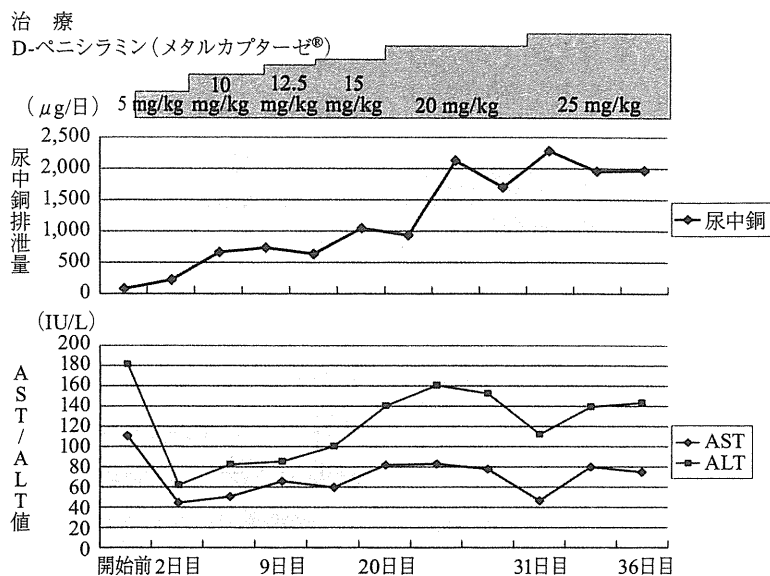


図1 症例①のD-ペニシラミン治療開始後の経過 (文献14) より引用、改変)

以上を必要とする。なお、本薬剤は初期治療と治療維持期において投与量は変化しない。

各薬剤の使用例

1. 症例①：D-ペニシラミンにて治療を行った症例¹⁴⁾

主訴 肝酵素上昇。

年齢・性別 EBウイルス感染症にて肝障害を認め、その後、遷延する肝障害にて肝型Wilson病と診断された12歳女子¹⁴⁾。

起病・経過 発熱およびリンパ節腫脹を認め近医を受診し、血液検査上、肝障害を指摘されEBウイルス感染症と診断された。その後、症状は改善したが肝障害が遷延した。他院での血液検査上、血清銅およびセロプラスミン低値を認め、Wilson病が疑われたため当科を紹介受診した。

検査所見 血液検査にてAST 110 IU/L、ALT 180 IU/Lと肝酵素の上昇を認めた。

診断に至るアプローチ 特殊検査では、血清セロプラスミン2.4 mg/dL、血清銅16 μg/dL、尿中銅89.8～168.0 μg/日 (2.1～4.7 μg/kg/日) ならびに肝銅含量502 μg/g wet tissueよりWilson病と診断した。

治療経過 診断後、D-ペニシラミン内服による治療を開始した。5 mg/kg/日から内服を開始し、3日後に10 mg/kg/日に増量、さらに3日間隔にて12.5 mg/kg/日、15 mg/kg/日と徐々に増量を行ったが、とくに副作用は認めなかった。そして10日後に20 mg/kg/日へ増量した (図1)¹⁴⁾。しかし、20 mg/kg/日に増量した際に、臨床症状は認めないものの血液検査上、軽度の肝酵素上昇と白血球低下を認めた。検査値の変化が軽度であったため、減量を行わずに同量の内服を継続し経過観察とした。その後、副作用の増悪傾向を認めなかったため、10日後に維持量である25 mg/kg/日まで増量を行った。増量後は副作用の悪化など認めず、治療量での内服継続とした。また、D-ペニシラミン開始直後より、尿中銅排泄の著しい増加を認めた (図1)。肝酵素の値は、D-ペニシラミンが治療量に達した時点では明らかな改善傾向が見られはじめ、投与開始約4か月後にはAST値、ALT値とも正常化した。

2. 症例②：塩酸トリエンチンにて治療を行った症例¹⁵⁾

主訴 手のふるえ。

年齢・性別 血尿にて発症し、およそ2年後に

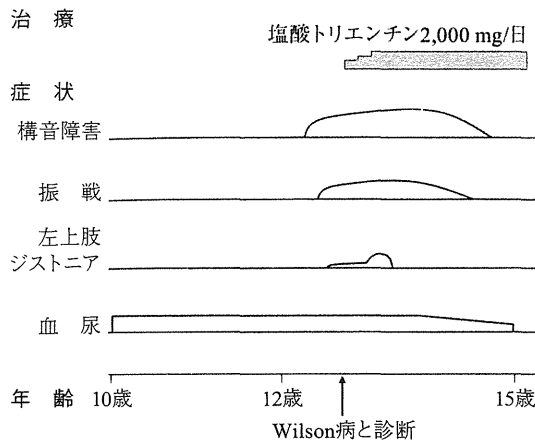


図2 症例②の臨床経過

神経症状が出現した肝神経型 Wilson 病の13歳女子¹⁵⁾。

起始・経過 10歳時、学校検尿で血症を指摘されたが、とくに精査は行われず放置していた。12歳9か月頃よりしゃべっていることばが聞き取りにくくなってきた。次第に自分でもしゃべりにくさを感じるようになった。その後、手のふるえが見られるようになったため受診した。

身体所見 Kayse-Fleischer角膜輪を認め、腹部触診では肝臓を3 cm、脾臓を2 cm 触知した。また神経学的所見として、構音障害、流涎、両手指振戦および左上肢ジストニアが見られた。

検査所見 血液検査にてAST 82 IU/L、ALT 186 IU/Lと肝酵素の上昇を認めた。

診断に至るアプローチ 特殊検査では、血清セルロプラスミン2.4 mg/dL、血清銅33 μg/dL、尿中銅71.5 μg/日ならびにATP7B遺伝子解析にてR778L/N1270Sの複合ヘテロ接合体であり、Wilson病と診断した。

治療経過 本症例は神経症状を認めたため、塩酸トリエンチンにて治療を開始した(図2)。25 mg/kg/日から内服を開始し、4日後に40 mg/kg/日、さらにその4日後に50 mg/kg/日(2,000 mg/日)の治療量まで増量した。治療量に増量したときに左上肢のジストニアの悪化を認めたが、軽度であったため塩酸トリエンチンの量は変更せずに経

過観察したところ、約3か月で改善・消失した。その後、神経症状は徐々に改善し、治療開始後約2年の経過ですべて消失した。

3. 症例③：酢酸亜鉛にて治療を行った症例

主訴 Wilson病家族内検索。

年齢・性別 家族内検索にてWilson病と診断された8歳男子。

起始・経過 2歳頃から両親がことばの遅れを気にするようになった。3歳時に公立の療育施設を受診し、自閉症ならびに知的障害と診断された。現在は特別支援学校に通学している。有意後はほとんど認めず、強いこだわりと偏食がある。指示に従うことや意思の疎通は困難なことが多い。7歳時に9歳の姉がWilson病と診断されたため、家族内検索が行われた。

検査所見 血液検査にてAST 86 IU/L、ALT 182 IU/Lと肝機能障害を認めた。

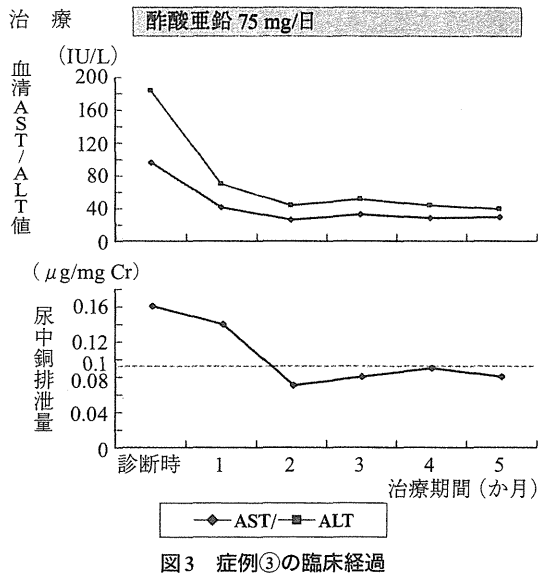
診断に至るアプローチ 特殊検査では、血清セルロプラスミン2.5 mg/dL、血清銅12.0 μg/dLならびに尿中銅0.16 μg/mg Crであり、本児もWilson病と診断した。腹部超音波検査では、肝腫大と脂肪肝を認めた。

治療経過 本症例は、肝機能障害はあるが無症状であること、また自閉症と知的障害のため指示に従うことがむずかしく厳密な食間空腹時の服薬が困難であることなどにより、治療薬として亜鉛薬を選択した。酢酸亜鉛75 mg/日にて内服を開始した。治療開始4週以降にはAST、ALTの著明な改善を認めた(図3)。また、尿中銅排泄量は徐々に減少し、治療開始2か月後には酢酸亜鉛の治療指標である0.1 μg/mg Crを下回った。

筆者が考えるWilson病治療薬の選びかた

筆者は、上記した各Wilson病治療薬の特徴ならびに症例からの経験より、治療薬の選択方法を次のように考えている。

①軽度の肝症状あるいは代償性肝硬変の場合



は、酢酸亜鉛あるいは銅キレート薬単剤にて治療を行う。

②非代償性肝硬変や肝不全などを生じている症例は、銅キレート薬と酢酸亜鉛の併用により治療を開始する。

③神経症状を有する症例は、塩酸トリエンチン単剤にて、また重症例は塩酸トリエンチンと酢酸亜鉛の併用にて治療を行う。

④発症前型症例に対しては酢酸亜鉛単剤にて治療を行う。

⑤いずれの症例においても、治療維持期となれば、減量した銅キレート薬単剤あるいは酢酸亜鉛単剤での治療を行う。

Wilson病長期管理のポイント

現在のWilson病に対する内科的治療は、あくまで薬により銅代謝の状態を良好に保持するものであり、決して治癒させるものではない。そのため、治療は生涯にわたって継続されねばならない。当然、治療・管理はきわめて長期間にわたる。本症患者の中には、発症前や発症早期に適切な治療が開始され、まったく普通の日常生活を送っていたにもかかわらず、怠薬のため症状が出現あるいは再燃し、重篤な症状を抱えながら生活

Wilson病治療での注意点・ポイント

- ①これからのWilson病初期治療は、肝型と発症前型は酢酸亜鉛を、神経型ならびに肝神経型は塩酸トリエンチンを中心に治療を組み立てるのがよいと思われる。
- ②Wilson病治療薬内服時間と食事時間との関係は、きちんと遵守していただくよう指導することが重要である。とくに銅キレート薬の場合は厳密に行う必要がある。
- ③治療により臨床症状や各検査所見が改善しても、血清セルロプラスミン値は（特別な条件下以外では）正常値に帰することはなく、むしろより低下する症例が多い。
- ④治療薬の効果判定や服薬コンプライアンスの評価などは、尿中銅排泄量がかつとも有用な指標となる（酢酸亜鉛薬の場合は尿中亜鉛排泄量も服薬コンプライアンスの指標となる）。

することになったり、最悪の場合は死亡したりする例が見られる。本症における長期管理のポイントは、いかに良好な服薬コンプライアンスを維持するかということである。

文献

- 1) 藤井秀樹：発症前Wilson病のセルロプラスミン及び銅代謝に関する研究，診断基準作成の試み。Biomed Res Trace Elements 8:75-83, 1997
- 2) 藤澤知雄：わが国におけるWilson病の肝移植，適応と移植成績。医学のあゆみ 216:823-827, 2006
- 3) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T: Treatment and management of Wilson's disease. Pediatr Int 41: 419-422, 1999
- 4) Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM et al.: Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. Arch Neurol 44:490-493, 1987
- 5) 清水教一，青木継稔：神経症状を呈したWilson病症例に対する銅キレート薬治療に関する検討。

- 日本小児臨床薬理学会雑誌 17:95-97, 2004
- 6) Brewer GJ, Askari FK: Wilson's disease: clinical management and therapy. J Hepatol 42 (Suppl 1): S13-21, 2005
 - 7) 渡辺温子: 薬剤による巨赤芽球形貧血・鉄芽球形貧血. 小児科 45:2135-2139, 2004
 - 8) 中村浩章, 清水教一, 山口之利・他: 亜鉛薬が著効を示した Wilson 病肝障害の幼児例. 日本小児臨床薬理学会雑誌 19:120-122, 2006
 - 9) Lee DY, Brewer GJ, Wang Y: Treatment of Wilson's disease with zinc. VII. Protection of the liver from copper toxicity by zinc-induced metallothionein in a rat model. J Lab Clin Med 114: 639-645, 1989
 - 10) Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T et al.: Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. J Lab Clin Med 120:380-386, 1992
 - 11) Oelshlegel Jr FJ, Brewer GJ: Absorption of pharmacologic dose of zinc. Zinc Metabolism: Current Aspects in Health and Disease. Alan R Liss, Inc., New York, 299-316, 1997
 - 12) Pecoud A, Donzel P, Schelling JL: Effect of food-stuffs on the absorption of zinc sulfate. Clin Pharmacol Ther 17:469-474, 1975
 - 13) 清水教一, 藤原順子, 山口之利・他: 本邦における Wilson 病に対する酢酸亜鉛製剤 (NPC-02) の有効性と安全性に関する検討. 日本先天代謝異常学会雑誌 24:71-80, 2008
 - 14) 井上美沙子, 清水教一: EB ウイルス感染症にて肝障害を認め, その後遷延する肝障害を認めた 12 歳女児. 遠藤文夫, 山口清次, 高柳正樹, 深尾敏幸・編, 症例から学ぶ先天代謝異常症診断と治療社, 200-203, 2009
 - 15) 清水教一: 金属代謝異常症. 遠藤文夫, 山口清次, 高柳正樹, 深尾敏幸, 酒井規夫・編, 先天代謝異常症 Diagnosis at a Glance. 診断と治療社, 79-81, 2011
- 著者連絡先
〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6
東邦大学医療センター大橋病院小児科
清水教一

第9回日本小児消化管感染症研究会のご案内

日 時 平成25年2月9日 (土) 10時 (予定)
会 場 北浜フォーラム
〒541-0041 大阪市中央区北浜1-8-16 大阪証券取引所ビル3階
会 長 川村尚久 (大阪労災病院小児科)
テ ー マ 「ロタウイルスはワクチンで抑え始めたが, 腸管出血性大腸菌は抑えられない!」
演 題 締 切 平成25年1月18日 (金)
事 務 局 大阪労災病院小児科 宮崎敬士
〒591-8025 大阪府堺市北区長曾根町1179-3
TEL: 072-252-3561 (病院代表)
silent-hero.m@orh.go.jp

Wilson 病

Wilson disease

清水教一* Shimizu Norikazu

疾患概念：Wilson 病は、肝臓をはじめ、中枢神経、角膜など全身の諸臓器に銅が過剰に蓄積することによって生じる先天性銅代謝異常症である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり、原因遺伝子 *ATP7B* 遺伝子は 13 番染色体の長腕、13q14.3 に位置している。わが国における発症頻度は、35,000～45,000 人に 1 人と推定されており、先天性代謝異常症としては比較的頻度の高い疾患である。

病態生理：*ATP7B* 遺伝子は、肝臓においてもっとも強く発現し、ほかに腎臓、脳、胎盤などにて発現している。産生される蛋白は、6 個の銅結合部位をもつ膜蛋白であり、P-type ATPase の一種であると考えられている。*ATP7B* 蛋白は、肝臓から胆汁中への銅の排泄とセルロプラスミン合成過程での銅の受け渡しを行っている。Wilson 病の病態の中心は、*ATP7B* 遺伝子・蛋白の異常による銅の排泄障害である。その結果、肝細胞内に銅が蓄積し、肝障害を引き起こす。さらに肝臓から血液中に非セルロプラスミン銅が流出し、中枢神経、角膜、腎臓などに蓄積する。

臨床症状：Wilson 病では、肝障害、中枢神経障害および角膜への銅沈着が特徴的な臨床症状である。そのほかに、溶血や血尿なども生じる。肝障害は、急性あるいは慢性の肝炎から肝硬変の状態を呈する。一部(4～7%)に意識障害と溶血を伴い急速に肝不全へと進行する症例(劇症肝炎型症例)が存在する。神経症状は、前述のごとく錐体外路症状が特徴的であり、とくに構音障害、羽ばたき振戦、歩行障害、ジストニアなどが高い頻度にてみられる。そのほかには、知能低下や精神症状なども出現しうる。臨床症状は発症年齢によっても異なる傾向があり、若年者ほど肝障害にて発病することが多い。Kayser-Fleischer 角膜輪は、神経症状がみられる症例にはほぼ必発であるが、年少例では認められないことも多い。

経過と予後：Wilson 病は進行性の疾患である。自然歴では、肝障害は肝不全へ進行して死亡し、神経障害で

表 Wilson 病の診断基準

検査所見	
1. 肝銅含量	≥200 μg/g wet tissue or ≥250 μg/g dry tissue
2. 血清セルロプラスミン値	≤20 mg/dL
3. 尿中銅排泄量	(1) ≥100 μg/日 (2) ≥1.5 μg/kg/日 (3) ≥0.2 μg/mg Creatinine

診断基準

- ・上記検査所見 1, 2, 3 のうち 2 つ以上を満たせば Wilson 病と診断してよいと考える。
- ・ただし、肝銅含量の増加が認められれば Wilson 病と診断できる。
- ・3 歳未満の症例の場合は、1+2 あるいは 2+遺伝子診断が必要となる。

(藤井秀樹：発症前 Wilson 病のセルロプラスミン及び銅代謝に関する研究，診断基準作成の試み。Biomed Res Trace Elements 8：75-83, 1997 より改変)

は寝たきりとなり、あるいは精神障害によって荒廃してしまう。しかし、本症は治療可能な数少ない先天性代謝異常症のひとつでもある。銅キレート薬や亜鉛薬による治療法が確立されており、早期に発見して治療を開始すれば、十分な社会復帰や発症の予防が可能である。

診断基準：幼児期以降の急性・慢性の肝障害および学童期以降の神経、あるいは精神症状をみたときは Wilson 病の可能性を考えるべきである。診断のための特殊検査として、血清セルロプラスミン値、血清銅値および尿中銅排泄量の測定を行う。Kayser-Fleischer 角膜輪検索のため、眼科的検索も必要である。表は、藤井が 1997 年に報告した発症前型 Wilson 病の診断基準を一部改変したものである。この基準は発症後症例の診断にも有用である。

血清セルロプラスミン値の低下と尿中銅排泄量の増加がともに明らかであれば、Wilson 病と診断し、治療を開始すべきと考える。しかし、本症の約 5% 程度にセルロプラスミン正常例が存在することと、4～5 歳以下の年少症例では尿中銅排泄量が有意に増加しない例が多くみられることは注意が必要である。また、Kayser-Fleischer 角膜輪は、ほかの疾患でも出現しうるものの、本症にかなり特徴的な所見である。本所見が確認されたときは、Wilson 病の可能性がきわめて高いと考えるべきである。

確定診断法としては、肝細胞中の銅含量測定が最も信頼性が高い。Wilson 病症例では、200 μg/g wet tissue あるいは 250 μg/g dry tissue ときわめて高い値を示す。これ以上の値であれば、Wilson 病と診断できるし、以

下であれば否定することも可能である。また、原因遺伝子 *ATP7B* の構造解析によって両方のアレルに変異が同定できた場合も、Wilson 病の診断を確定できる。ただし、Wilson 病とすでに診断されている症例の 10~15% において *ATP7B* の変異が同定されない。遺伝子解析にて変異が同定できない場合は、Wilson 病を否定することはできない。

治療：わが国における Wilson 病治療の主体は銅キレート薬、もしくは亜鉛薬の内服と低銅食である。また、急性あるいは慢性に肝不全に陥った症例には肝移植も行われている。

1. 銅キレート薬

1) D-ペニシラミン：わが国での Wilson 病治療の第一次選択薬である。投与方法は、15~25 mg/kg/日を食間空腹時に 2~3 回に分けて内服する。このとき、必ず空腹時(食前 1 時間もしくは食後 2 時間以上あけて)に内服する。食事の直前・直後では、食事の金属と結合してしまい、血液中に吸収されず除銅効果が期待できなくなる。実際に治療を開始するときには、維持量の 1/2 量から開始し、数週間で維持量まで増量する。本薬剤の問題点は副作用の出現頻度が 20~25% と高いことである。自己免疫疾患や骨髄抑制などの重篤な副作用がみられたときは使用を断念せざるをえない。また、神経症状を有する症例に対しては、一過性にその神経症状を増悪させる可能性があるため、注意が必要である。

2) 塩酸トリエンチン：D-ペニシラミンがその副作用により使用できない例(ペニシラミン不耐症)や効果のない例に用いられる、第二次選択薬である。また、神経症状に対する治療効果が高いとの報告があるため、神経型あるいは肝神経型症例に対しては初めから使用することもある。40~50 mg/kg/日を D-ペニシラミンと同様食

間空腹時に分 2~3 にて内服する。本薬剤の利点は、副作用がきわめて少ないことである。

2. 亜鉛薬

1) 酢酸亜鉛：亜鉛として 75~150 mg/日(成人量)あるいは 3~5 mg/kg/日(小児の場合)を分 3 とし、食前 1 時間もしくは食後 2 時間に内服する。発症後症例の初期治療において使用する場合は、銅キレート薬と併用することが望ましい。治療維持期の症例あるいは発症前症例に対しては、本剤単剤による治療が可能である。また重篤な副作用がみられないことも、本薬剤の長所である。

3. 低銅食療法

銅の摂取量を、治療開始時には 1 mg/日(乳幼児は 0.5 mg/日)以下に制限する。コントロール良好な時期になれば、やや制限をゆるめて 1.0~1.5 mg/日まで摂取可能とする。なお、亜鉛製剤を内服しているときは、銅キレート薬のみにて治療を行っているときほど厳密な銅の摂取制限は必要ないと考えられる。

4. 肝移植

わが国では生体肝移植が大多数を占める。劇症肝炎型 Wilson 病症例、急性あるいは慢性に肝不全に陥った例、門脈圧亢進による再発性の消化管出血および難治性の神経合併症が肝移植の適応となると考えられている。しかし、神経症状の改善を目的とした肝移植はきわめて少ない。

Key Words: 銅, セルロプラスミン, D-ペニシラミン, 塩酸トリエンチン, 酢酸亜鉛

*東邦大学医療センター大橋病院小児科
〔〒 153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6〕
TEL 03-3468-1251 FAX 03-3468-2927
E-mail: norikazu@med.toho-u.ac.jp

* * *

特殊ミルク・経腸栄養で注意すべきカルニチン欠乏

高柳正樹*

1. 要 因

最近、医原性の低フリーカルニチン血症の存在が知られるようになってきた。抗けいれん薬のバルプロン酸ナトリウムはフリーカルニチンと結合して valpronylcarnitine となる。また、ピボキシル基をもつ抗菌薬はフリーカルニチンと結合して pivalonylcarnitine となる。このため血中カルニチン値が低下して、各種の低フリーカルニチン血症に起因する症状が出現した症例が多数報告されている。

小澤の報告¹⁾によれば、特殊ミルク中にはその製造法の問題から、ピオチン、カルニチン、亜鉛、セレン、ヨウ素などの含有量が十分ではないとされている。測定したすべての特殊ミルク中には、一般乳に比べて 1/4 から 1/3 のカルニチンの含有量であったと報告している。アミノ酸乳（明治エレメンタルフォーミュラなど）はまったく乳成分が含まれず、さらにカルニチンが添加されていないので、長期に使用すればカルニチン欠乏は必発である。

経腸栄養剤は、エレンタール、エレンタール P のタンパク成分はすべてアミノ酸であることから、アミノ酸乳とまったく同じことが起きる。エンシュアリキッド[®]もそのカルニチン含有量の低値が知られており、低カルニチン血症の発症をみた症例の報告がある^{2,3)}。TPN（経静脈的栄養）製剤にはカルニチンの添加がなされておらず、長期に使用したときには低フリーカルニチン血症となることが知られている。欧米では TPN 施行症例における肝障害および脂肪製剤使用時にはカルニチンの測定と補充が推奨されている。しかし、わが国ではあまり注意がはられていない。

カルニチンは以下の 3 つの理由から、エネルギー産生代謝において重要な位置を占めるとされる。

- 1) 長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に必須である。

- 2) ミトコンドリア内の CoA/acyl-CoA の比率を調整している。CoA とカルニチンの置換によりミトコンドリア内にフリーの CoA が生み出される。

- 3) 細胞毒であるアシル化合物をカルニチンエステルとして細胞内より除去し尿中へ排泄する。

フリーカルニチンの欠乏は生体のエネルギー代謝に大きな影響を及ぼし、個体を死にいたらしめる結果を生じる可能性がある。これら薬品や食品を患者に投与するときには、慎重な患者の観察やカルニチンの予防投与を考慮しなければならない。

2. カルニチンの栄養学的意味

カルニチンは 1908 年に発見され当初 vitamin B₇ とよばれていた。現在は体内でも産生されることから、ビタミン関連物質とされている。成人においてはカルニチンの必要量の 75% は食事から摂取され、赤身の肉、乳製品、母乳などに含まれ、とくに羊肉に多く含まれているとされる。残りの 25% は肝臓と腎臓でリジンとメチオニンから合成される。体内では主に筋肉に貯蔵されている。

乳児のカルニチン合成能は成人の 1/5 程度とされ、必要量をほとんど合成できない。さらに、乳児期は脂肪利用率が高い時期なので、この時期にはカルニチンは必須の栄養素と考えられている。

カルニチンの分解や輸送に関する代謝異常は、カルニチントランスポーター欠損症以外知られていない。

3. 欠乏の症状

低フリーカルニチン血症においては、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送の減少により、脂肪酸のβ酸化が障害される。これにより細胞のエネルギー産生は極端に低下して、ことにエネルギーを大量に消費する臓器、筋肉、心筋、脳に重大な症状が出現する。

エネルギー枯渇が起きることからブドウ糖の過剰な利用が起き、糖新生系などで十分に補えなければ低血糖が生じる。症状・所見としては Reye 様症候群、心筋症、横紋筋融解症などの筋症状、低ケトン性低血糖、エネルギークライシスにもとづく意識障害、けいれん、脳炎脳症様症状などがキーワードである。

Takayanagi Masaki

* 千葉県こども病院小児救急総合診療科

〔〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1〕

TEL 043-292-2111 FAX 043-292-3815

E-mail: tkyng@pref.chiba.lg.jp

カルニチン欠乏症によりひき起こされる脂肪酸のβ酸化障害による臨床症状・所見のまとめを表1に示す。

4. 診断のための臨床検査

上記にあげた症状を示しカルニチンが異常値を示す疾患として、栄養学的な問題以外に、カルニチン取り込み障害、カルニチンサイクルの異常症、脂肪酸β酸化異常症、先天性高アンモニア血症、先天性有機酸代謝異常症などを鑑別しなければならない。このためには各種の臨床検査を順序だてて行うことをおすすめする。血中カルニチンの値からの鑑別疾患の流れを図に示した。

脂肪酸代謝異常症症例の発作時のケトン体の検討では、血中ケトン体はかならずしも低値を示さないことが報告されている。したがって、ケトン体が正常値より高値であることだけで、カルニチン欠乏症の可能性を否定できない⁵⁾。

タンデムマススクロメーターを用いた血中アシルカルニチンプロフィール分析は、カルニチンが関係している疾患、先天性有機酸代謝異常症、先天性脂肪酸代謝異常症の診断において非常にパワフルな検査法である。これらの疾患が考えられたときには必須の検査である。

5. 欠乏への対応, 予防

カルニチンの治療効果は基本病態で述べた3つの機序によると考えられている。しかし現在、先天性有機酸異常症の一部、メチルマロン酸血症、プロピオンサン血症以外ではカルニチンの補充療法についてはしっかりしたエビデンスに基づいた治療基準はない。血中のカルニチンがどのくらいに低下すれば脂肪酸代謝に影響が出る

表1 ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の主な臨床症状・所見

1. 全身のエネルギー産生障害に起因する症状・所見
1) 低ケトン性低血糖症 (飢餓や感染に伴うことが多い)
2) Reye 様症候群, 乳幼児突然死症候群
2. 各臓器の脂肪酸参加障害に起因する症状・所見
1) 筋緊張低下, 筋力低下, 労作時の筋痛, ミオグロビン尿症, 横紋筋融解症 (筋型の場合はこれらの症状だけが出現する)
2) 肥大, 心内膜弾性症
3) 肝腫大
4) 各臓器の脂肪変性
3. 一般検査の異常所見
1) 代謝性アシドーシス
2) 高アンモニア血症
3) CK, GOT, GPT の異常

(山本ら⁴⁾, 1995)

のかについても、きちんとした報告はない。山本らは特殊ミルクを飲んでいる乳児における検討で血中カルニチンが26.9μmol/Lでは脂肪酸酸化能に大きな問題のないことを報告している⁶⁾。私はカルニチントランスポーター欠損症発作時の血中カルニチン濃度なども参考にし、各種の低フリーカルニチン血症の症例に対して、その値が20μmol/Lを切らないようにカルニチンを投与している。

ことに、患者に低栄養、腎障害、抗けいれん薬の服用などのほかに、カルニチン低下のファクターがあるとき

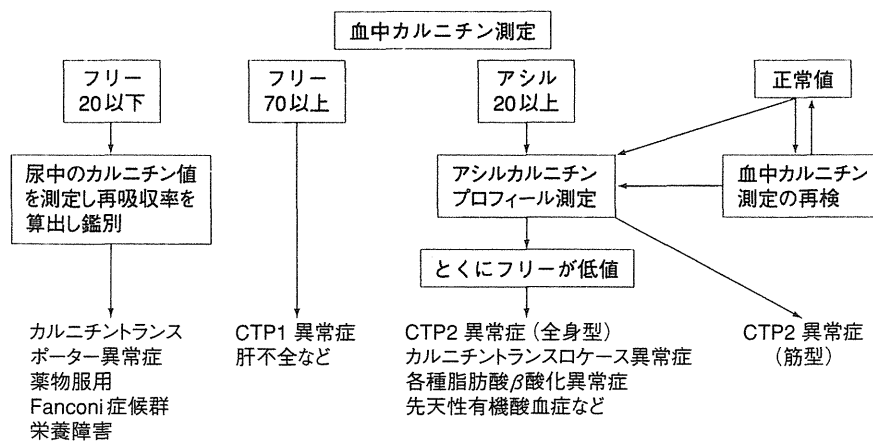


図 血中カルニチン値における診断の流れ
(高柳正樹: カルニチン代謝異常症, 小児内科 41 [増刊]: 388, 2009)

表 2 不適切な特殊ミルク、経腸・経管栄養、中心静脈栄養施行によるカルニチン欠乏症例の一覧表

症例	報告年齢	性別	症状	検査所見	栄養剤	試用期間	報告者名	引用文献
1	3 か月	男	多呼吸	free carnitine 0 μmol/L	明治 605Z	3 か月	高柳正樹	2)
2	3 歳	男	嘔吐、低血糖	free carnitine 測定感度以下	エレンタールP	1年2 か月	中島浩司ら	7)
3	11 か月	女	臨床症状なし	free carnitine 8.7 μmol/L	エレンタールP	11 か月	高柳正樹	自験例、未発表
4	2 歳	男	拡張型心筋症	—	経管栄養剤	—	米田 哲	8)
5	2 か月		拡張型心筋症、低血糖	free carnitine 10.0 μmol/L	TPN	約 20 日	豊島勝昭	9)
6	3 か月	男	肝機能障害、高CK血症	free carnitine 13.8 μmol/L	MCT ミルク	2 か月	後藤敦子	3)
7	78 歳	女	高脂血症	free carnitine 22 μmol/L	エンシュアリキッド	2年6 か月	田中慎一郎	10)
8	5 か月	女	低血糖、腸管拡張	—	TPN	5 か月半	大橋祐介	11)
9	8 か月	男	肝機能障害	free carnitine 19 μmol/L	TPN	8 か月	田附裕子	12)
10	12 症例		多数症例解析	多数症例解析	TPN		田附裕子	13)

表中に「—」と記載したところは論文上では確認できないところである。

には投与が勧められる。

カルニチンの経口投与による LD50 は 19.2 g/kg ときわめて高い。副作用としては嘔気、嘔吐、体臭、胃炎、けいれんなどがあるが、安全性は高い薬剤である。カルニチンの投与量は原疾患によりさまざまである。単に栄養学的な問題、すなわち特殊ミルク、経腸栄養剤、中心静脈栄養施行に関わる問題なら、欠乏状態を補充するだけなので 20~30 mg/kg/日 で十分である。カルニチントランスポーター欠損症では 100~200 mg/kg/日 以上が必要であり、有機酸血症などでは 50~100 (200) mg/kg/日 が必要である。

特殊ミルクを使用するときには、最初から同時にカルニチンを投与しておき、低カルニチン血症の発症を防がなければならない。経腸栄養剤のほとんどのカルニチン含有量は測定感度以下であるので、同様の対応が必須である。すでに栄養状態の悪化している症例や腎障害のある症例、抗けいれん薬の服用をしている症例は、特殊ミルクの投与や経腸栄養剤投与時においては、血中カルニチン濃度を適宜測定して低カルニチン血症の発生を防がなければならない。

なお、特殊ミルクの投与や経腸栄養剤投与時においては、ビオチンの欠乏の可能性も高いのでビオチンの補充の考慮も必須の対応である。

中心静脈栄養施行患者でも、肝障害発症時および脂肪製剤使用時には、カルニチンの測定と補充を行うべきである。

最後に、これまで報告されている不適切な特殊ミルク、経腸・経管栄養投与、中心静脈栄養施行によるカルニチン欠乏症例の一覧表を表 2 に示す。

Key Points

- ① 特殊ミルク、経腸栄養剤のほぼ大部分は、カルニチンの含有量には配慮がなされていない。この結果、これらの製剤を長期に投与するとカルニチン欠乏症が起きうる。
- ② カルニチン欠乏症の症状は Reye 様症候群、心筋症、横紋筋融解症などの筋症状、低ケトン性低血糖、エネルギークライシスのための意識障害、けいれん、脳症・脳炎様症状などである。
- ③ 診断はカルニチン欠乏を起こしうる多くの疾患をも鑑別しうるように、系統だった検査計画が必要である。
- ④ すでに栄養状態の悪化している症例、腎障害のある症例、肝障害のある症例や抗けいれん薬の服用をしている症例では、これら特殊ミルクや経腸栄養剤投与時には一層の注意が必要である。
- ⑤ 治療はカルニチンの補充である。血中カルニチン濃度をモニタリングしながら適応を考えるべきである。しかしながら、リスクの高い症例では予防投与を行うべきであると考えられる。