

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

銅代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

- ・ Wilson 病診療ガイドラインでの移行期医療に関する検討
- ・ Menkes 病・Occipital horn 症候群の診療ガイドライン作成

分担研究者： 児玉浩子（帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科 教授・学科長）

研究要旨：“Wilson 病診療ガイドライン 2015”は移行期医療体制については記載されていない。移行期診療体制について検討した。その結果以下の 3 つの案が提案された。

小児科の主治医が中心になって引き続き診療する。

病型に応じて、肝臓内科医または神経内科医またはウィルソン病に詳しい医師に診療を移行させる。

普段の診療・投薬は近医の内科医が行い、年に 1 回程度ウィルソン病に詳しい医師の診療を受ける。

今後、それぞれの案の課題を検討し、充実した診療体制を構築する。また、患者が保持する医療連携冊子の必要性を検討した。

Menkes 病・Occipital horn 症候群については、昨年度に作成した Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドライン案の見直しを行った。見直しの主な点は、移行期医療の在り方および患者家族の意見を反映したガイドラインにすることであった。成人医療に関しては、小児期の主治医が主に診療し、気管切開は耳鼻咽喉科、膀胱ろうは泌尿器科等必要時に他科の医師の協力を得る体制が基本となると思われるが、個々の患者により異なる。

研究協力者

原田大：(産業医科大学第 3 内科教授)

道堯浩二郎：(愛媛県立中央病院消化器内科  
副院長)

濱崎考史：大阪市立大学小児科 准教授

昨年度作成した Menkes 病および Occipital horn 症候群の診療ガイドライン案を修正して、移行期医療の在り方および患者家族の意見を反映したガイドラインにすることである。

A．研究目的

<Wilson 病>

・学会認定の「Wilson 病診療ガイドライン 2015」では移行期医療・成人医療体制が記載されていない。移行期医療のモデルプランを作成する。

・患者登録を推進する。

<Menkes 病・Occipital horn 症候群>

B．研究方法

<Wilson 病>

1．移行期医療・成人医療体制についての検討：  
ウィルソン病研究会の幹事の小児科医・神経内科医・消化器専門医・肝臓専門医の医師に“移行期医療・成人医療の体制の在り方”を質問した。

<Menkes 病・Occipital horn 症候群>

1．移行期医療に関して：現在の Menkes 病の年齢層を調査した。20 歳以上の患者での医療体制

を詳細に把握して、移行医療の在り方を検討した。

2. 患者家族会の意見の反映：2018年2月11日（土）に帝京大学病院で患者家族会を開催した。参加者は患者家族5家族11名、小児科医3名、薬学研究者6名、薬学部学生2名。

（倫理面への配慮）

本研究対象は、報告書および掲載済みの論文であり、個人情報には取り扱わない。したがって倫理委員会承認は不要である。

### C. 研究結果

< Wilson 病 >

1. 移行期医療・成人医療に関する専門家の意見

1) 下記の3つの診療体制のパターンが提案された。

小児科の主治医が中心になって引き続き診療する。

病型に応じて、肝臓内科医または神経内科医に診療を移行させる。

（例：肝臓専門医は県別に公開されている）

普段の診療・投薬は近医の内科医が行い、年に1回程度ウィルソン病に詳しい医師の診療を受ける。

2) ウィルソン病に特化した医療連携冊子を学会またはウィルソン病研究会が作成し、その冊子に基づいて連携を図る。

3) ウィルソン病患者にアンケート調査を行い、移行期医療で困ったことや希望を調査する。

< Menkes 病・Occipital horn 症候群 >

1. 移行期医療・成人医療：

過去10年間の報告例 + 自験例の年齢別人数（表1）

年齢 (y)	0-4	5-9	10-14	15-20	合計
生存	7	6	2	1	16
死	28	12	1	1	42

亡					
計	35	18	3	2	58

20歳のMenkes病患者が1名

Menkes病患者の殆どは、神経症状が発症してから患者で、重度の中樞神経障害があり、筋力低下、骨粗しょう症、血管異常、膀胱憩室の症状・所見がみられ、20歳までに死亡している。

20歳患者は、2017年6月に呼吸困難、肺炎でICUに入院したが、改善し一般病棟への転棟では、小児科主治医、内科医、家族と相談し、小児科で診療を続けることになった。退院後に在宅医療を受けるにあたって、往診してくれる小児科医がおらず、内科医が診療してくれることになり、問題なく過ごしている。

2. 患者家族会：患者家族会からの要望として Menkes病を知らない小児科医が多い。早期発見のためにも、小児科医がMenkes病のことをよく知ってほしい。一般の方にも知ってほしい。特効薬が欲しい、特に経口で効く薬を開発してほしい、移行期および成人に関しては、よく知っている小児科主治医に引き続き診てもらいたいなどの意見があった。薬学研究者からは、効果的な治療薬の開発を研究しているとの説明があった。

### D. 考察

本症での移行期医療・成人医療体制の在り方で、3つの診療体制が提案された（研究結果）。個々の患者の診療体制については、それぞれの患者の状況に応じて、適切な診療体制を整えるのが望ましいと思われた。今後の課題として、肝臓専門医や神経内科専門医ならびにウィルソン病に詳しい医師を地域で探すための情報を整備する必要がある。例えば、日本肝臓学会が発表している肝臓専門医や日本神経学会が発表している神経内科専門医を紹介してもよいかなど日本肝臓学会、日本神経学会との連携が必要である。また、ウィルソン病友の会を通して、患者の移行期医療に関する調査を行うことも提案された。

ウィルソン病に特化した医療連携冊子の作成：平成30年5月のウィルソン病研究会幹事会で検討する。

・患者登録の推進に関しても5月のウィルソン病の友の会で検討する。

Menkes 病の移行期医療・成人医療に関しては、患者は非常に少なく、現在 20 歳以上の患者は 1 例のみと思われる。成人対象の内科医・神経内科医は本症患者の経験がない。今までの小児科主治医が基本的に引き続いて主治医として診療し、必要に応じて、気管切開は耳鼻咽喉科、膀胱ろうは泌尿器科医、呼吸トラブルは呼吸器科、骨折は整形外科医と相談して行い、在宅医療支援も受けるのがよいと思われるが、症例により異なる。

早期治療開始患者は 4 例で、2 例は 14 歳と 6 歳で死亡、残りの 2 例は現在 5 歳と 7 歳で、7 歳児は歩行可能、会話も可能で、現在小学校に通っている。両患者の今後の経過が予想できないので、今は移行期医療を考える時期ではないと思われる。

今後、患者家族会の意見も入れたガイドライン案を作成し、パブリックコメントを受け、学会認定のガイドラインにする予定である。

また、薬学研究者との共同研究で新規の治療薬の開発研究も進行中である。

Occipital horn 症候群に関しては、診断された経緯により整形外科医が主治医の場合と小児科医が主治医の場合がある。移行期医療に関しても症例により状況は異なると思われるので、それぞれの症例に応じて望ましい医療体制を考える。

## E. 結論

移行期医療・成人医療の診療体制について 3 つの案が提案された。今後、日本肝臓学会、日本神経学会との連携が必要である。また、移行期医療・成人医療体制に関しては、患者家族の意見も反映して、有り方を検討する。ウイルソン病に特化した医療連会冊子を作成して、連携を強化することが望まれる。また、Menkes 病患者の移行期医療・成人医療に関しては、症例が少なく、症例ごとの状況によると思われるが、基本的には、必要に応じて他科医師の協力を得ながら、小児期からの主治医が継続して診療するのがよいと思われる。また、在宅医療支援も受けることが推奨される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani Y, Araki M, Hara S, Kumagai H, Hagiwara SI, Murayama K, Murakami J, Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki Y, Yamashita Y: Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: A multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 33 (1): 264-269, 2018.
- 2) 児玉浩子: Wilson 病診療ガイドライン 2015. *小児科臨床*. 70 (6): 1001-1009, 2017
- 3) Harada M. Management for acute liver failure of Wilson disease: Indication for liver transplantation. *Hepatol Res* 47(4);281-282:2017.
- 4) 原田 大. 代謝性肝疾患. 編集: 小池和彦、山本 博徳、瀬戸 泰之「消化器疾患最新の治療 2017-2018 南江堂 p.363-365:2017
- 5) 原田 大. Wilson 病. 総編集: 矢崎 義雄「内科学 第 11 版」2017. 朝倉書店 p.1854-1855:2017
- 6) 原田 大. Wilson 病. 総編集: 佐々木裕「ここまでの肝臓病診療」中山書店 p. 328-329:2017
- 7) 原田 大. 銅代謝異常による肝疾患. 編集: 竹原 徹郎「Modern Physician」新興医学出版社 p.119-121:2018
- 8) 原田 大. ヘモクロマトーシス・Wilson 病. *内科* 119(6);1141-1143:2017
- 9) 原田 大、大江 晋司、草永 真志、本間雄一. ウイルソン病 (Wilson 病) *消化器・肝臓内科* 2(6):637-641;2017

### 2. 学会発表

- 1) 原田 大: 代謝性肝疾患. 平成 29 年度日本肝臓学会前期教育講演会. リーガロイヤルホテル広島 (広島市) 2017/6/10
- 2) 大江 晋司、宮川 恒一郎、草永 真志、本間 雄一、原田 大: 過激な銅による肝細胞障害と亜鉛の役割 第 21 回ウイルソン病研究会学術集会 東邦大学医療センター大森

病院臨床講堂（東京都大田区）2017/5/20

- 3) 北畑翔吾, 道堯浩二郎, 金藤美帆, 山子泰加, 平岡淳, 壺内栄治, 二宮朋之: 肝細胞癌及び腎細胞癌を合併した Wilson 病の一例. 第 21 回 Wilson 病研究会学術集会 (2017.5)
- 4) 藤澤千恵, 児玉浩子, 他: 日本人 Menkes 病 66 人の ATP7A 遺伝子解析と保因者・胎内診断. 第 21 回 Wilson 病研究会、東京、2017.5.6
- 5) 保科 隆男, 野崎 聡, 濱崎 考史, 山下 加奈子, 佐久間 悟, 瀬戸 俊之, 中谷 友香, 児玉 浩子, 渡辺 恭良, 新宅 治夫: メンケス病モデルマウスにおける銅キレート剤ジスルフィラムを用いた銅の経口投与についての検討(会議録). 脳と発達 ;49 Suppl. S453 (2017.05)
- 6) Takao HOSHINA, Satoshi NOZAKI, Satoshi KUDO, Takashi HAMAZAKI, Yuka NAKATANI, Emi HAYASHINAKA, Yasuhiro WADA, Hiroko KODAMA, Yasuyoshi WATANABE, Haruo SHINTAKU Takao HOSHINA\*, Satoshi NOZAKI, Satoshi KUDO, Takashi HAMAZAKI, Yuka NAKATANI, Emi HAYASHINAKA, Yasuhiro WADA, Hiroko KODAMA, Yasuyoshi WATANABE, Haruo SHINTAKU: Potential new treatment of Menkes disease using a copper chelating agent: improvement of orally-administered copper biodistribution in MD model mice. Pediatric Academic Societies (PAS) 2017 Meeting in San Francisco, CA, May 6 - 9.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし