

## 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

- ・Wilson 病ガイドラインでの移行期医療に関する検討
- ・Menkes 病および 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 病患者 171 人に主にトランジションに関するアンケート調査を行った。108 人から回答があった。20 歳以上は 88 人で約半数は主治医が小児科医であった。主治医が小児科医であった 15 歳以上の患者は 82 人で、主治医が変更したのは 29 人（35.4%、変更なしは 53 人（64.6%）で、変更なしの 34%は成人対象の診療科（内科、神経内科など）への転科を希望していた。要望として、「Wilson 病の知識がある医師・病院の紹介」「医師間、診療所・病院間の連携」「主治医の変更に対する不安」などを訴えていた。これらの結果から、今後取り組むべき課題として、内科領域関連学会との連携、Wilson 病を診療できる医師の育成、情報提供ツール（医療連携、患者教育等）が必要であると思われた。

Menkes 病および occipital horn 症候群の ATP7A 遺伝子変異の部位は症例により異なり、非常に多彩であることが指摘されている。本年度は、両疾患の診療ガイドライン、特に診断ガイドラインを作成するにあたって、今までの日本人の本症患者の遺伝子解析を集計した。62 例の本症患者で 55 の変異が同定された。新規の変異を表 1 に示す。変異はエクソン 4, 9, 10, 15 に多く見られた。母親の 76.7%は保因者であった。また、男性胎児の 50%は患児であった（表 2）。

#### 研究協力者氏名（所属）

岡山和代（帝京平成大学健康栄養学科 特別研究員）

除朱玟（国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員）

奥山虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部 部長）

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 消化器病センター センター長）

新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授）

濱崎考史（大阪市立大学小児科 教授）

清水教一（東邦大学小児科 教授）

藤澤千恵（東邦大学医学部研究推進室 講師）

#### A．研究目的

##### Wilson 病

Wilson 病患者のトランジションに関する患者・家族の考え方や要望を把握するために患者にア

ンケート調査調査を行った。

Menkes病、occipital horn症候群

ATP7A遺伝子診断は診断に不可欠である。わが国のMenkes病およびoccipital horn症候群患者の遺伝子解析結果を集計し、遺伝子変異の特徴を明らかにして、遺伝子診断および遺伝カウンセリングに有益な資料とすることを目的とした。

#### B．研究方法

##### Wilson 病

対象および方法：調査期間は2018年10月から12月で、JasMin登録Wilson病患者171人に、6項目の質問からなるアンケート用紙を郵送した。アンケートを記述回答して返信した20歳以上の患者を対象とした。

アンケート内容は、対象者の特性、診断時年齢、診断医師の専門、現在の主治医の専門、転科の有無、成人での転科の希望の有無、トランジションに関する要望などとした。

Menkes病、occipital horn症候群

対象および方法：1975年～2012年までに Menkes病と診断され66例の患者のATP7A遺伝子解析結果を検討した。30人の母親、9人の女性親戚のATP7A遺伝子解析で、保因者の有無を調べた。さらに胎内診断の目的で9人の胎児および10例の新生児で遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言の倫理的原則に従い実施した。帝京平成大学の倫理委員会に申請し承認された(30-050)(帝倫 No12-014)

### C. 研究結果

#### Wilson 病

##### 1. 対象

アンケート返信回答した対象は 108 人で、回答率は 63.2%であった。回答の記述内容から、本調査を回答した 108 人うち、36 人(33%)が対象の親または介護支援者による回答であった。

対象の平均年齢は 34.2 歳、最低は男子の 8 歳、最高は女性の 67 歳であった。20 歳以上の患者(対象)は 88 人で回答患者の 81%を占めていた。

##### 2. 診断年齢

対象が Wilson 病と診断された年齢は平均 14.1 歳で、最小年齢 2 歳、最高年齢 50 歳であった。

##### 3. 病型

対象の病型は、肝型が全体の 60%以上と最も多く、次いで脳神経型、神経型であった。(図 1)

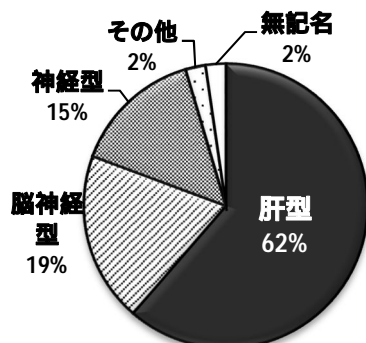


図1 病型の割合 対象n=88

##### 4. 対象の診断医と主治医

対象の診断医、主治医の頻度は概ね 50%以上が小児科医であった。(図 2)

(対象が小児科医、その他の診療医の割合は、診断医に対し主治医が減少した。これに対して

消化器内科医が増加した。

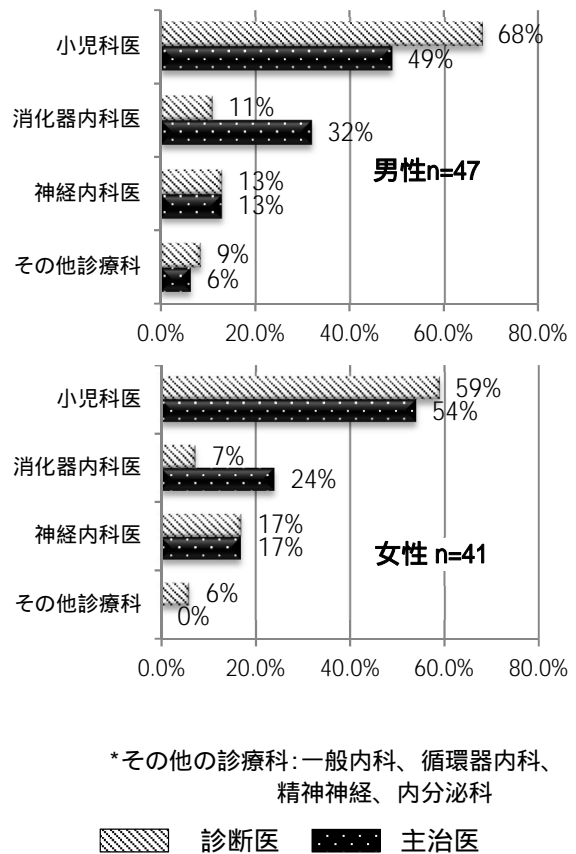


図2 対象の診断医と主治医の診療医別頻度 (%)

男性は診断医と主治医との小児科医の割合が 19%で、女性の 5%に比べ高値であったが、両者に有意な差はなかった。(カイ二乗検定 p=0.5) .

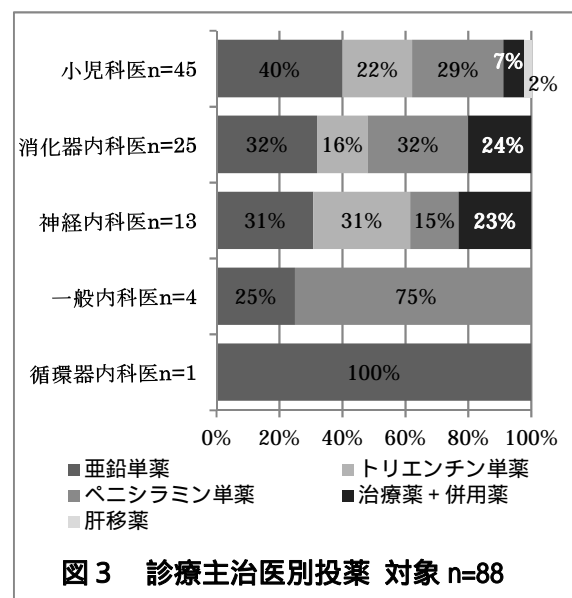


図3 診療主治医別投薬 対象 n=88

## 5. 処方薬

小児科医、消化器内科医、神経内科医は多種の薬を対象に処方していた。(図3)

## 6. 15歳以上の患者の転科について

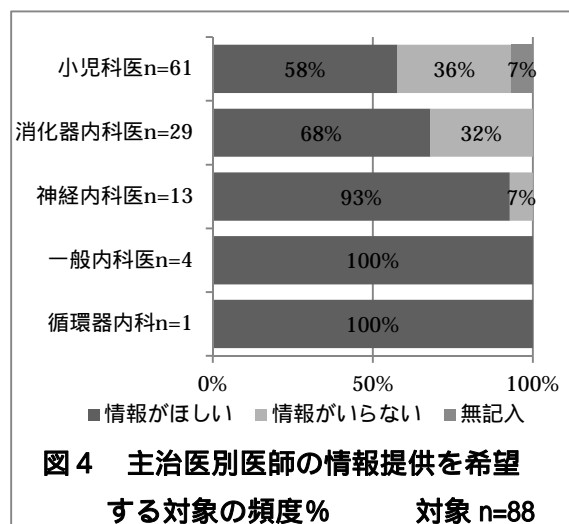
主治医が過去または現在、小児科医である15歳以上の患者は82名であった。

小児科医から他科の診療医に主治医を変更した患者は29人で、男性の20-29歳が78%(7/9人)、女性の30歳以上61%(11/18人)の患者に多く見られた。変更した患者の平均年齢は23.2歳、最小年齢は6歳、最高年齢は45歳の女性であった。転科の理由の多くは前主治医からのすすめや紹介であった。

一方、継続して主治医を小児科医とする変更のない患者は53人で、10代から50代の年代別の構成頻度は、各年代概ね50%であった。今後も小児科医を主治医に希望する患者は66.1%であった。一方、7人(平均年齢17.8歳)は主治医変更を希望すると回答していた。

## 7. 医師の情報提供

20歳以上の患者(対象)の60%以上は、「Wilson病患者の治療の経験を有する医師」の情報を希望していた。(図4) 特に、神経内科医、一般内科医、循環器内科医を主治医とする対象の頻度が顕著に高値であった。



## 8. 患者の自由回答～要望、困っている事～

108人の患者の自由回答のうち、要望として、「ウィルソン病の知識を有する医師や病院を紹介」「現主治医・病院での診療の継続」「医師間・診療間・病院間の連携」など多く記述されていた。一方、困っている事は、「主治医の変更に對

する不安」「親の心配」「生活環境の変化(進学、就職)、将来」などについて、多く記述されていた。

## Menkes病、occipital horn症候群

### 1. 遺伝子変異

62例中55の変異が同定された。そのうち20例が新規の変異であった(表1)。

表1 Menkes病患者における新規遺伝子変異

Patient No.	Exon	Type	Nucleotide	Codon
1	3	deletion	c.611-612AA del	p.Lys156LysfsX5
2	4	deletion	c.818-819ATdel	p.Met225GlufsX5
3	4	deletion	c.979A del	p.Thr 278 ThrfsX27
4	4	deletion	c.1168G del	p.Gly341GlyfsX27
9	9	insertion	c.2157_2158ATins	p.Met 671IlefsX1
14	10	insertion	c.2499_2500Cins	p.Pro785fsX41
17	18	deletion	c.3778G del	p.Arg1211 ArgfsX4
18	18	deletion	c.3802T del	p.Asp1219Glu fsX6
21	4	missense	c.1152A>T	p.Glu336Val
22	4	missense	c.1175A>G	p.Arg344Gly
26	13	missense	c.2828A>T	p.Asn895Tyr
27	15	missense	c.3102G>A	p.Arg986Q
29	16	missense	c.3282C>T	p.Thr1046Ile
31	20	missense	c.4060C>G	p.Asp1305Glu
34	23	missense	c.A4394G	p.Ser1417Gly
38	4	nonsense	c.1403G>T	p.Gly 420X
40	5	nonsense	c.1618C>A	p.Tyr491X
43	6	nonsense	c.1793G>T	p.Gly 550X
50	IVS8+6	splice site	c.2091+6t>c	Skip exon 8
54	IVS19-2	splice site	c.3803a>g	Not detected

同定された遺伝子変異のタイプは、nonsense mutation、missense mutationがそれぞれ24%と最も多く、deletionが22%、splice site mutationが16%、insertionが12%、duplicationが2%であった。

変異が多いエクソンは、エクソン4(16%)続いて、エクソン9(12%)、エクソン10とエクソン15は約10%であった。エクソン1、2、11、12、17には変異は見られなかった。

保因者診断は30人で行われており、23人は患児と同じ変異を1つ持っていた。すなわち母親が保因者である割合は、76.7%であった。胎児期または新生児期に行った遺伝子診断では、19例中例(50%)がMenkes病である可能性が高かった(表2)。

表2 保因者診断及び胎児/新生児診断

Mutation type of proband	Carrier (%)	Prenatal/Neonatal (%)
insertion	2/3 (66.7)	1/2 (50)
deletion	6/6 (100)	4/8 (50)
missense	6/8 (75)	1/3 (33.3)
nonsense	4/8 (50)	2/4 (50)
splice site	5/5 (100)	1/2 (50)
Total	23/30 (76.7)	9/19 (50)

## D 考察

### Wilson 病

アンケート結果および昨年度の消化器内科医・神経内科医でWilson病に造詣が深い専門医での意見を合わせて、Wilson病のトランジションについて考えると、Wilson病が診療できる医師の育成、日本肝臓学会、日本神経学会等との連携、情報提供ツールの開発が考えられる。まずは日本肝臓学会の理事長・理事らに相談した。肝疾患診療連携拠点病院のネットワークはあるが、肝炎の情報提供が主で、Wilson病には対応できないだろうとのことであった。しかし、日本肝臓学会肝臓専門医は紹介することは可能で、ウィルソン病研究会のHPにリンクすることもできるとのことであった。今後、肝臓専門医にWilson病患者診療が可能かどうかのアンケートを行い、可能である肝臓専門医のリスト作成し、Wilson病の情報提供を行い、転科を希望する患者がスムーズに転嫁できるような支援体制を構築する予定である。例として、難治性の肝・胆道疾患に関する特定研究のHP (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1570>)では、相談窓口を設けており、参考にして、支援体制構築を目指す。

### Menkes 病、occipital horn 症候群

Menkes 病は発症頻度が男児出生 12~14 万人に 1 人と非常にまれな疾患である。現在治療法としてヒスチジン銅の皮下注射が行われている。生後 2 か月以内に治療を開始すれば神経障害はある程度進行を抑えることが可能である。そのためには迅速な診断が必要で、遺伝子診断は確定診断に有効である。本研究で得られたわが国の多数の本症患者の遺伝子解析結果は、遺伝子

解析を行う際に有用である。また、保因者診断や胎内診断を行う際に参考となる資料である。ガイドライン作成に当たり、本研究成果が反映されると思われる。

## E . 結論

### Wilson 病

Wilson病患者のトランジションに関する患者に対するアンケート調査を行った。対象はWilson病患者171例。その結果、Wilson病に詳しい医師の育成、関連学会の連携、情報提供ツールの充実を希望していることがわかった。

### Menkes 病、occipital horn 症候群

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) 原田 大：ウィルソン病の処方. Modern Physician 2018. 38(11):1181
- 2) 原田 大、大江 晋司、草永 真志、本間 雄一：酢酸亜鉛水和物製剤. 消化器・肝臓内科 2018. 4(3):243-248
- 3) 原田 大：慢性肝疾患の診療に関してウイルス性肝疾患とウィルソン病を中心に. 北九州市医報 2018. (732):22-24
- 4) 清水教一：Wilson 病. 小児科診療 81 (増刊)：570-571, 2018
- 5) 清水教一：Wilson 病・過敏性腸症候群. 小児科 59: 659-664, 2018
- 6) 清水教一：先天性銅代謝異常症 Wilson 病の臨床研究. 生化学 90: 306-309, 2018
- 7) 清水教一：先天代謝異常 Wilson 病. 周産期医学 48: 1357-1361, 2018
- 8) 清水教一：Wilson 病. Clinical

Neuroscience 37: 320-323, 2019

- 9) Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M: ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection. Pediatric International in press
- 10) 新宅治夫、保科隆男、濱崎考史、メンケス病 Clinical Neuroscience 2019;37(3): 324-328
- 11) 児玉浩子、神経系における銅の役割. Clinical Neuroscience 2019;37(3):316-319
- 12) Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y. Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. J Inherit Metab Dis. J Inherit Metab Dis. 41(6): 1285-1291. 2018

13)

## 2. 学会発表

- 1) 原田 大. 慢性肝疾患の診療に関して：ウイルス性肝疾患とウイルソン病を中心に。小倉内科医会実地医科シリーズ講演会，北九州，2018/4/11
- 2) 大江 晋治，森野 香帆里，草永 真志，本間 雄一，原田 大. 繰り返しの肝生検による銅含量測定が治療効果判定に必要であったウイルソン病の1例。第22回ウイルソン病研究会学術集会。2018/5/12
- 3) 草永 真志，大江 晋司，荻野 学芳，南 創太，宮川 恒一郎，本間 雄一，原田 大. 肝細胞の様々なストレスに対する亜鉛の保護作用。第22回ウイルソン病研究会学術集会。2018/5/12
- 4) 原田 大. ウイルソン病の分子機構，第54

回日本肝臓学会総会。2018/6/14

- 5) 原田 大. 銅代謝異常症診療での注意点。第112回日本消化器病学会九州支部例会。2018/11/9
  - 6) 原田 大. 銅代謝異常の病態と臨床。第68回かもがわ肝臓カンファレンス。2019/2/1
- G. 知的財産権の出願・登録状況
- なし
1. 特許取得
- なし
2. 実用新案登録
- なし
3. その他