

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

分担研究課題名

銅代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する研究

～Wilson 病医療における移行期医療制度の確立、Menkes 病診療ガイドライン～

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）

研究要旨

Wilson 病

- 1) 平成 30 年度に行った Wilson 病患者の移行期医療に対する考え方のアンケート調査をまとめて、日本肝臓学会誌に投稿し、受理された。
- 2) 日本肝臓学会と協力して、日本肝臓学会の肝臓専門医に対して、成人 Wilson 病患者を診療してくれるかどうか調査し、83 施設の肝臓専門医が本症患者診療可能と回答した。これらの施設・肝臓専門医と小児主治医が連携し移行期医療がスムーズに行える体制を構築する基盤が出来た。
- 3) 日本ウイルソン病研究会のホームページを作成し、ウイルソン病に関する医師・患者家族・一般の方に対する情報発信を行う体制の準備を整えた。

Menkes 病

- 1) 診療ガイドライン作成に必要な日本での 66 例の遺伝子診断結果を報告した。
- 2) 診療ガイドライン作成に必要な稀な症例の症状等の報告を行った。

研究協力者氏名

- ・岡山和代（広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科 准教授）
- ・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）
- ・清水教一（東邦大学小児科 教授）

B．研究方法

1. Wilson 病

- 1) 平成 30 年度に行った Wilson 病患者の移行期医療に対する考え方のアンケート調査を日本肝臓学会誌に投稿する
- 2) 日本肝臓学会と協力して、日本肝臓学会の肝臓専門医に対して、成人 Wilson 病患者を診療してくれるかどうか調査する
- 3) ウイルソン病研究会のホームページを作成し、ウイルソン病に関する医師・患者家族・一般の方向けの情報発信を行う体制を整える。

2. Menkes 病・occipital horn 症候群

- 1) 我々が解析した両疾患の遺伝子解析結果をまとめて論文を作成する。
- 2) 今までの報告の Menkes 病の症状を纏める。

A．研究目的

Wilson 病：本症患者の移行期医療体制を構築することを目的とする

Menkes 病：わが国で報告されている Menkes 病および Occipital horn 症候群の遺伝子解析を纏めて、本疾患の遺伝子診断法を確立する。

(倫理面への配慮)

Wilson 病の患者アンケートに関しては、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)

Menkes 病の遺伝子解析に関しては、帝京大学医学部倫理委員会で承認された(TEIRIN No.12-014)

C. 研究結果

Wilson 病患者の移行期医療体制構築に関する研究:

1) 移行期医療に関するWilson病患者のアンケート調査結果を日本肝臓学会に投稿した。題名、著者、要旨を下記に記載する。

題名「移行期医療に関するWilson病患者のアンケート調査結果」

著者: 岡山和代^{1,2)}、児玉浩子¹⁾、青木継稔³⁾、徐朱玟⁴⁾、奥山虎之⁴⁾、池田修一⁵⁾、玉井浩⁶⁾、藤澤知雄⁷⁾、松浦晃洋⁸⁾、清水教一³⁾、林久男⁹⁾、原田大¹⁰⁾、道堯浩二郎¹¹⁾

- 1) 帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科
- 2) 広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科
- 3) 東邦大学医学部小児科学講座(大橋)
- 4) 国立成育医療研究センター臨床検査部
- 5) 岡谷市民病院
- 6) 大阪医科大学小児科
- 7) 済生会横浜市東部病院こどもセンター
- 8) 藤田医科大学研究統括監理部・量子診断学
- 9) 愛知学院大学薬学部薬物治療学
- 10) 産業医科大学第3内科
- 11) 愛媛県立中央病院消化器センター

要旨 JaSMIn(Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases)に登録のある171人のWilson病患者を対象に移行期医療に関するアンケート調査を行い109人の回答が得られた。患者の平均年齢は34歳(8歳-67歳)で、15歳以上は102人(93.6%)、20歳以上89人

(81.7%)であった。病型は肝型が62.4%と多かった。最初の診断医が小児科医であった患者は67.0%であったが、現在の主治医が小児科医である患者は54.1%に減少し、一方、消化器内科医は最初の診断医に比べて現主治医の患者割合が増加していた。主治医が小児科医である(あった)15歳以上の患者は82人で、その28人(34.1%)は平均23歳で主治医を変更し、54人(65.9%)は主治医を変更していなかった。20歳以上でなお主治医が小児科医である患者は45人で平均年齢が34歳であった。自由記述から患者は「主治医の変更」「専門医による診療」「治療」等で困っていた。結果より、Wilson病の移行期医療の課題に患者の自立支援、Wilson病診療に関係の深い各科領域の学会との連携、情報提供ツール(医療者、患者教育等)の開発の必要性が示唆された。現在、査読結果待ちである。

2) 日本肝臓学会との連携:

日本肝臓学会の協力を得て、肝臓専門医にWilson病患者の診療受け入れ可能かどうかを問い合わせた。その結果、83施設で肝臓専門医が成人Wilson病の診療を行うことが可能と回答した。今後これらの施設・肝臓専門医と小児主治医が連携し移行期医療がスムーズに行える体制を構築する基盤が出来た。

3) ウィルソン病研究会のホームページ

現在作成中である。今後はホームページを通して、医療関係者および患者家族に様々な情報を発信する予定である。

Menkes 病・occipital horn 症候群のガイドライン作成

日本人66例の本症患者のATP7A遺伝子異常をまとめた論文がPediatric Internationalに掲載された。55例の変異が同定され、そのうち20変異は新規の変異であった。30例の母親の76.7%は保因者であった。患者の男性同朋での本症患者の出現率は50%であった

Menkes 病は多彩な症状を呈する。まれな症状も

本症の症状として報告した

D．考察

Wilson 病患者のアンケート調査から、20 歳以上の患者の 50.6%は主治医が小児科医であった。本研究の小児科医から内科医へ主治医が移行した患者(28 人)のうち、現在「困っている」と答えた患者の割合は、移行を自分で決めた患者が 3.6%(1/6 人)であったが、移行を小児科主治医に決めてもらった患者は 17.9%(9/14 人)と、自分で決めた患者の方が、現在「困っている」と答えた割合が明らかに低かった。移行期医療に関して患者が自己決定のできる教育プログラムが必要であると考えられる。

また、現在も小児科医が主治医である 15 歳以上の患者 54 人のうち、今後も継続して小児科医の診療を希望する者が 39 人(47.6%、39/82 人)と多かった。内科医に移行したいと回答した者はわずか 7 人(8.5%)であった。この理由の対応策が今後の課題であると考えられる。また、30.3%の未回答者もみられることは将来に対する要望も明確でない患者が多いと思われる。この点に関しても、患者に向けたさらなる情報提供が必要と考えられる。

Wilson 病の症状は大きく分類すると肝障害と神経障害である。したがって、成人後の診療内科は、肝臓専門医と神経内科医が望ましいと考える。肝臓に関しては日本肝臓学会が協力的で、肝臓専門医との連携が構築されつつある。神経型の患者に関して、日本神経学会や神経内科医との関連構築を模索したが、日本神経学会や神経内科医との連携は非常に難しいことが明らかになった。神経内科医との連携構築が今後の課題である。

日本ウイルソン病研究会などが中心になって、医師および患者家族に対する情報発信を積極的に行い、患者の自立の支援を積極的に行う必要があると思われた。

Menkes 病・occipital horn 症候群に関しては、

今後、診療ガイドライン案を学会承認の手続きを経て、広く周知し、早期診断・早期治療に役立つ。

E．結論

Wilson 病患者を対象として移行期医療に関するアンケート調査を行った。その結果、20 歳以上の患者の約半数は主治医が小児科医であった。患者は、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。

F．研究発表

1. 論文発表

児玉浩子:メンケス病(指定難病 169) 日医誌指定難病ペディア. 日本医師会雑誌 2019 特別号(1). 148:S286

児玉浩子:ウイルソン病(指定難病 171) 日医誌指定難病ペディア. 日本医師会雑誌 2019 特別号(1). 148:S266

Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M.: ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection A gene analysis . Pediatrics International 2019. 61:345-350.

Kobayashi S, Yokoi K, Kamioka N, Hamajima N, Ban K, Kodama H, Suzuki S.: A severe case of Menkes disease with repeated bone fracture. Brain & Development 2019. 41:878-882.

Kusanaga M, Oe S, Ogino N, Minami S, Miyagawa K, Honma Y, Harada M.: Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic

reticulum stress in hepatocytes. Int J Mol Sci 2019. 20:E2192. doi: 10.3390/ijms20092192

原田大: ウイルソン病の病態と診断・治療・予後は?. 日本医事新報 2019. 4953:62

原田大, 大江晋司: ウイルソン病. ディサースリア臨床研究 2019. 9:80-82

清水教一: ウイルソン病の診断と治療のポイント 日本版ガイドラインの発表をふまえて. 臨床神経学 2019. 59:565-569

清水教一: 銅 Wilson 病. Clinical Neuroscience 2019. 37:320-323

児玉浩子: 酢酸亜鉛水和物製剤 ノベルジン 日本病院薬剤師会雑誌 2020. 56

Oe S, Honma Y, Yabuki K, Morino K, Kumamoto K, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Shibata M, Abe S, **Harada M.**: Importance of a liver biopsy in the management of Wilson disease. Intern Med 2020. 59:77-81.

Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, Kumamoto K, Oe S, Harada N, Tanimoto A, Yabuki K, Karasuyama T, Yoneda A, Shibata M.: Idiopathic copper toxicosis: Is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease? Med Mol Morphol 2020. 53:50-55

岡山和代, **児玉浩子**, 青木継稔, 徐朱玟, **奥山虎之**, 池田修一, 玉井浩, 藤澤知雄, 松浦晃洋, **清水教一**, 林久男, **原田大**, **道堯浩二郎**: 移行期医療に関する Wilson 病患者のアンケート調査結果. 肝臓 2020. 投稿中

2. 学会発表

小林昌平, 川上武昭, 阪本優介, 宗形光敏, **児玉浩子**, 高橋秀依, 中村悠輔, 山岸喜彰, 工藤敏之, 伊藤清美: メンケス病モデル動物

マクランマウスにおける CuGTSM の体内動態の検討. 日本薬学会第 139 年回. 2019.03.20-23 千葉

大江晋司, 谷本彩, 烏山司, 米田晃敏, 熊元啓一郎, 本間雄一, 柴田道彦, **原田大**, 矢吹慶, 原田昇, 吉住朋晴: 特発性銅中毒症の 1 例. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京

林歩実, 西原明子, 笹本光起, **清水教一**, 青木継稔: 解離性運動障害と診断された Wilson 病の 1 例. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京

服部美来, 星野廣樹, **清水教一**, 青木継稔: 小児期に診断された Wilson 病症例における Kayser-Fleischer 角膜輪の出現頻度に関する検討. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京

岡山和代, **児玉浩子**, 徐朱玟, **奥山虎之**: Wilson 病診療ガイドラインでの移行期医療に関する検討 ウイルソン病患者を対象とした アンケート調査. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京

Kudo T, Yamagishi Y, Nakamura Y, Inoue T, Kawakami T, Kobayashi S, Saito K, Koga H, **Kodama H**, Munakata M, Takahashi H, Fukami T, Ito K.: Pharmacokinetics of CuDTSM and CuATSM in a mouse model of Menkes disease. PSWC(Pharmaceutical Sciences World Congress) 2020.05.22-27 Canada.

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