

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

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）

研究要旨

Wilson 病患者の移行期医療に関する検討：

- 1) Wilson 病に造詣の深い臨床医師の移行期医療に関する考え方および実態を調査した。その結果、以下の 3 つの方法が提案された。病型に応じて肝臓内科医または神経内科医または Wilson 病に詳しい医師に診療を移行する。普段の診療・投薬は近医の内科医が行うが、年に 1 回程度 Wilson 病に詳しい医師の診療を受ける。小児科医が引き続き主治医となって診療する。
- 2) 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た。
- 3) 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診療可能と回答した。肝臓専門医と小児科主治医が連結する体制を構築する基盤ができた。
- 4) 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・occipital horn 症候群の診療ガイドライン作成、移行期医療に関する検討：

診療ガイドラインに関しては[難治性疾患克服研究事業、Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発に関する研究(平成平成 23 年度総括報告書)]に掲載された診療ガイドラインを検討し、トランジションに関する項目を追加して、診療ガイドライン案を作成した。今後学会承認のガイドラインになるように関係学会に働きかける予定である。

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（国立成育威容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）

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 病に関しては、ウイルソン病友の会を含む 8 学会・研究会編集の[Wilson 病診療ガ

イドライン2015]が発表されている。本研究の目的は、本症患者の移行期医療体制を構築することである。

Menkes病・occipital horn症候群に関しては、[難治性疾患克服事業]の研究成果で、診療ガイドラインが示されている。最新の知見およびトランジションに関する項目を追加して、学会承認のガイドラインを作成するのが目的である。

## B. 研究方法

### 1) Wilson病の移行期医療体制構築：

本疾患に関して造詣が深く、多くの本症患者を診療している医師に移行期医療に関する課題や問題点を聴取した。

Wilson病患者を対象として、主に移行期医療に関する患者の実態と要望などをアンケート調査で検討した。

トランジションに関しての肝臓専門医との連携：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。

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病およびoccipital horn症候群のガイドライン作成：

両疾患に造詣が深い医師および患者家族の意見を反映させ両疾患の診療ガイドライン案（移行期医療を含む）を作成する

#### （倫理面への配慮）

Wilson病患者を対象とするアンケート調査は、帝京平成大学倫理委員会で承認されている（30-050）。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。

Menkes病、occipital horn症候群に関しては、帝京大学医学部の倫理委員会で承認されている（TEIRIN N012-14）

## C. 研究結果

### 1) Wilson病移行期医療に関する研究：

Wilson病に造詣の深い臨床医師の移行期医療に関する考え方および実態を調査した。

その結果、以下の3つの方法が提案された。

(1) 病型に応じて肝臓内科医または神経内科医またはWilson病に詳しい医師に診療を移行する。(2) 普段の診療・投薬は近医の内科医が行うが、年に1回程度Wilson病に詳しい医師の診療を受ける。(3) 小児科医が引き続き主治医となって診療する。

患者対象アンケート結果：20歳以上の本症患者の約50%は主治医が小児科医で、内科医への移行がスムーズに行えていない現状が明らかになった。また、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。

トランジションに関して肝臓専門医との連携：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。

ウイ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基盤が出来た。

### 2) Menkes病およびoccipital horn症候群のガイドライン作成：

実態を調査し、診療ガイドライン案を作成した。基本的には[難治性疾患克服事業]の研究成果を検証し、この診療ガイドラインで可能と思われ

た。移行期医療に関しては20歳以降の患者数は非常に少ないことより、個々の症例により対応することが望ましいと思われた。また、診断のために必要な遺伝子変異に関して、日本人66例の本症患者のATP7A遺伝子異常をまとめた論文をPediatric Internationalに掲載した。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。これらの成果は今後の診断に有効な結果であった。また、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。症例報告を行い、症状・所見の項にまれな症状も追加し、ガイドライン案を充実させた。

#### D. 考察

1) Wilson病：当初考えられた移行期医療に関しての専門医の意見である。病型に応じて肝臓内科医または神経内科医またはWilson病に詳しい医師に診療を移行する。普段の診療・投薬は近医の内科医が行うが、年に1回程度Wilson病に詳しい医師の診療を受ける。小児科医が引き続き主治医となって診療するの3つの方法は、患者により適切な方法を選択できることが望ましいと思われる、そのためには、小児科医と内科医との連携が必要である。

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、医師および患者に対する情報発信を積極的に

行い、患者の自立の支援に必要な資料などを積極的に提供する予定である。

2) Menkes病・occipital horn症候群：Menkes病およびoccipital horn症候群は稀な疾患であるため、しばしば見逃されている。早期診断のためには、小児科医や整形外科医に対する啓発が必要である。今後、学会承認のガイドラインを作成し、小児科医や整形外科医に両疾患を広く周知する活動が求められる。

#### E. 結論

Wilson病の移行期医療に関して、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症候群については、学会承認の診療ガイドラインを作成し、小児科医や整形外科医に両疾患を広く周知する活動が求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

児玉浩子：Wilson病診療ガイドライン2015.小児科臨床2017. 70:1001-1009

Harada M.: Management for acute liver failure of Wilson disease: Indication for liver transplantation. Hepatol Res 2017. 47:281-282.

原田大：ヘモクロマトーシス・Wilson病. 内科2017. 119:1141-1143

原田大, 大江晋司, 草永真志, 本間雄一：  
ウイルソン病. 消化器 肝臓内科2017. 2:637-641

Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani Y, Araki M, Hara S, Kumagai H, Hagiwara S, Murayama K, Murakami J, Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki Y, Yamashita Y.: Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: a

- multicenterstudy in Japan. J.Gastroenterology and Hepatology 2018. 33:264-269.
- 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 2018. 41:1285-1291.
- Munakata M, Kodama H, Tani N, Kimura K, Takahashi H, Maruyama K, Sakamoto Y, Kure S.: Menkes disease. Oral administration of glyoxal-bis(N(4)-methylthiosemicarbazone)-copper(II) rescues the macular mouse. Pediatric Research 2018. 84:770-777.
- 原田大: 銅代謝異常による肝疾患. Modern Physician 2018. 38:119-121
- 原田大: ウィルソン病の処方. Modern Physician 2018. 38:1181
- 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. 4:243-248
- 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
- 清水教一: 先天代謝異常 Wilson 病. 周産期医学 2018. 48:1357-1361
- 清水教一: 先天性銅代謝異常症 Wilson 病の臨床研究. 生化学 2018. 90:306-309
- 清水教一: Wilson 病・過敏性腸症候群. 小児科 2018. 59:659-664
- 清水教一: Wilson 病. 小児科診療 2018. 81:570-571
- 清水教一: Wilson 病とゲノム診断 内科医が見逃さないためのコツ. 消化器・肝臓内科 2018. 3:106-110
- 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: ウィルソン病(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: ウィ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: ウィルソン病. ディサースリア臨床研究 2019. 9:80-82
- 清水教一: ウィ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

Sciences World Congress) 2020.05.22-27.Canada.

## 2. 学会発表

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 鹿児島

宗形光敏，児玉浩子，谷紀彦，木村和彦，高橋秀依，坂本吉正，呉繁夫：Menkes 病モデルマウスに対する有機銅錯体の経口投与の効果について。第 22 回ウイルソン病研究会。2018.05.12 東京

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。2018.05.12 東京

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。2018.05.12 東京

山本英一，石田也寸志，道堯浩二郎，中野直子，江口真理子：銅代謝マーカーの推移を検討しえたウイルソン病の一治療例。第 22 回日本ウイルソン病研究会。2018.5.12 東京

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 大阪

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，除朱玟，奥山虎之：Wilson 病診療ガイドラインでの移行期依療に関する検討 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

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