

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：先天性銅代謝異常症の診療体制および移行期医療体制構築に関する研究

分担研究者： 児玉浩子（帝京平成大学健康科学研究科特任教授）

研究要旨

- 1) ガイドライン作成： Menkes 病、および occipital horn 症候群の移行期医療などを含む診療ガイドライン案を作成し、査読を経て修正論文を提出した。Wilson 病診療ガイドラインは案を提出し、現在査読中である。
- 2) Wilson 病に関しては、18 例の本症患者母親の母乳の銅、亜鉛濃度を測定し、いずれも基準範囲であった。さらに、トリエンチン、ペニシラミン服用患者でも母乳中にトリエンチン、ペニシラミンは検出されなかった。また、治療を継続しながら、母乳育児を行った乳児は全員問題なく育った。以上より Wilson 病患者母親は Wilson 病治療薬を服用しながら母乳育児が可能であることを明らかにした。
- 3) Menkes 病に関しては、早期診断のための臨床症状をまとめて、新生児時期に発見するための症状を解析した。また、わが国で生後 1 か月以内からヒスチジン銅治療を開始した 7 例の Menkes 病患者のその後の経過を解析した、4 例が死亡しており、死亡年齢は、1 歳、5 歳、6 歳、14 歳で、敗血症や突然死などで死亡していた。生存例は、現在 10 歳、11 歳、14 歳で、軽度の精神発達遅延はあるが、歩行は可能で、早期治療の効果と思われた。

研究協力者氏名：新宅治夫、藤澤千恵
所属機関名及び所属機関における職名
新宅治夫：大阪市立大学大学院医学研究科
障がい医学・再生医学寄附講座
特任教授
藤澤千恵：東邦大学医学部医学科 講師

A. 研究目的

先天性銅代謝異常症である Wilson 病、Menkes 病および occipital horn 症候群の診療体制および移行期医療体制構築のためのガイドライン作成

B. 研究方法

- 1) Wilson 病、Menkes 病および occipital horn 症候群の移行期医療を含むガイドライン案を作成する。Menkes 病および occipital horn 症候群のガイドライン

は、査読および Public comment を踏まえてガイドラインを作成する。

- 2) Wilson 病患者の成人期の課題の 1 つである患者授乳婦（服用薬剤はそれぞれトリエンチン 5 例、ペニシラミン 6 例、亜鉛製剤 6 例）が母乳育児可能かどうかを母乳の銅と亜鉛濃度の分析および母乳栄養児の発育で評価した。対照授乳婦は 25 名であった。母乳の銅濃度及び亜鉛濃度は、比色法で測定した。また、母乳中の銅、亜鉛の細胞内分布およびトリエンチン、ペニシラミン結合銅の有無を HPLC-ICP-MS で検討した。
- 3) Menkes 病に関しては、早期治療開始のために新生児時期の症状を 6 4 症例で解析した。さらに、生後 1 か月以内に治療を開始した 7 例の Menkes

病患者のその後の状態を評価した。
(倫理面への配慮)
帝京大学医学部の倫理委員会および帝京平
成大学の倫理委員会に申請し、承諾された。

C. 研究結果および考察

- 1) Menkes病およびoccipital horn症候群のガイドライン作成に関しては、査読を受け、査読者らのコメントを参考に、ガイドライン案を修正し、最終原稿を本研究班に提出した。今後、本ガイドラインが医療従事者に周知され、それぞれの疾患に対して適切な診断および治療が行われると思われる。Wilson病に関しては、診療ガイドライン案を作成して本研究班に提出した。
- 2) Wilson病患者母親でトリエンチン（5症例）、ペニシラミン（6症例）、亜鉛製剤（6症例）および亜鉛とトリエンチン併用（1症例）を服用しながらの母乳中の銅および亜鉛を測定した結果、銅・亜鉛ともに基準範囲であった。また、トリエンチン、ペニシラミンはHPLC-ICM-MSでは母乳中に検出されなかった。さらに、母親が本症薬剤を服薬しながら母乳を与えられた児は、全例異常がなく、問題なく発育発達した。本研究成果により、Wilson病患者母親は、トリエンチン、ペニシラミン、亜鉛製剤のいずれでも服用しながら母乳育児が可能であると考えられた。
- 3) 64例のMenkes病患者での新生児期（1か月未満）の症状では頭髪異常20例、低体温8例、筋力低下1例、皮膚色素脱、哺乳力減弱3例、けいれん2例で求められたが、すぐには診断されず、診断されたのは生後1か月以降であった。新生児時期に診断された7例は、全例家族歴があり、兄または叔父が本症と診断されており、出生後すぐに診断され、ヒスチジン銅の治療を開始することができた症例である。4例が死亡しており、死亡年齢は、1歳、5歳、6歳、14歳で、敗血症や突然死などで死亡していた。生存例は、現在10歳、11歳、14歳で、軽

度の精神発達遅延はあるが、歩行は可能で、早期治療の効果と思われた。

以上の本研究結果から、本症患者を臨床症状から疑い診断することは新生児時期には困難で、新生児時期の早期診断には新生児マススクリーニングが必要であると思われた。

E. 結論

Menkes病、occipital horn症候群の移行期医療、成人医療を含む診療ガイドラインが作成された。

Wilson病母親は本症の治療薬を服用しながら母乳育児が可能であることを示された。

Menkes病では、新生児マススクリーニングが早期診断に必要であることが示された。また、ヒスチジン銅治療を新生児時期に開始すると、ある程度神経症状・結合織異常が改善することが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H³, Matuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y: Early clinical signs and early treatment in patients with Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2022; 31: 100849. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.

② Yamagishi T, Kudo T, Oyumi M, Sakamoto Y, Takahashi K, Akashi T, Kobayashi S, Kawakami T, Goda H, Sato Y, Mimaki M, Kodama H, Munakata M, Makino K, Takahashi H, Fukami T, Ito K: Pharmacokinetics of CuGTSM, a Novel Drug Candidate in a Mouse Model of Menkes Disease. *Pharm Res* 2021; 38: 1335-1340.

③ Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y: Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatrics Open.* 2021. e000948. doi:10.1136/bmjpo-2020-00094.

④ 児玉浩子, 岡山和代: (Wilson病)患者アンケート調査からみた移行期医療の課題. *肝胆膵* 2021; 82: 406-412.

2. 学会発表

①児玉浩子、泉陽一、佐藤恭弘、阿南弥寿美、小椋康光：治療中の Wilson 病母親は、授乳栄養が可能か？第 22 回亜鉛栄養治療研究会、2021 年 8 月 7 日、Zoom 会議（優秀演題賞受賞）

②佐藤恭弘、児玉浩子、泉陽一、元山華穂子、磯島豪、小川英伸、三牧正和：Wilson 病母親は母乳育児が可能である-母乳の銅、亜鉛濃度、薬剤分析の結果。第 19 回日本小児栄養研究会、東京、2022 年 3 月 12 日（優秀演題賞受賞）

③児玉浩子、岡山和代：Wilson 病患者は母乳授乳が可能である。第 37 回日本肝臓学会総会、ワークショップ 5 アルコール性肝障害・代謝性肝疾患の現状と課題、2021 年 6 月 17 日、Zoom 開催

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