

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（帝京平成大学大学院特任教授）

研究要旨

先天性銅代謝異常症には、Wilson病、Meknes病、occipital horn症候群がある。それぞれの疾患（Wilson病、Meknes病、occipital horn症候群）で、移行期医療を含む診療ガイドラインを作成した。

Wilson病に関しては日本肝臓学会とウイルソン病研究会が連携して、移行期医療をスムーズに行えるよう体制を整えた。

さらにWilson病の治療薬を内服しているWilson病患者である母親の母乳および出生児の発育を分析して、母乳中銅および亜鉛値は基準範囲であることおよび治療薬が母乳中に検出されないこと、出生児は問題なく発育していることを明らかにして、母親はWilson病治療薬を継続しながら、母乳授乳が可能であることを示した。

Menkes病に関しては、66例の日本人患者の遺伝子解析を行い、わが国患者での遺伝子変異の特徴を明らかにした。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明らかにした。早期治療を受けた患者、すなわち、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、生存例は3例で、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、早期治療の効果が明らかになった。

研究協力者氏名、所属機関名及び所属機関における職名

新宅治夫：大阪公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

本研究は先天性銅代謝異常症であるWilson病、Meknes病、occipital horn症候群の診療ガイドラインを作成し、移行期医療体制を構築することである。さらに、それぞれの疾患で課題であるWilson某での母乳育児の問題およびMenkes病での早期診断のための症状および早期治療開始の効果などを明らかにすることである。

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最新の知見を参考に作成する。
- 2) Wilson病患者は成人後も投薬が不可欠で、成人後も専門医が診療を継続する必要がある。移行期医療、成人医療を構築するために、日本肝臓学会との密なる交流が必要で、日本肝臓学会に働きかけて、充実した移行期医療体制を構築する。
- 3) Wilson病患者での課題の1つに、母乳栄養が可能かどうかの課題がある。Wilson病治療薬を継続しているWilson

病患者母親の母乳を採取して、母乳中の銅濃度および治療薬の母乳への移行を測定する。

- 4) Menkes病での早期治療の効果を評価する。また、早期診断のための症状などを解析する。

(倫理面への配慮)

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) Wilson病、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。
- 2) 移行期医療に関しては、毎年、日本肝臓学会がシンポジウムやワークショップで取り上げ、肝臓専門医とWilson病について臨床・研究に造詣が深い小児科医やWilson病研究会と交流を深め対応する体制が構築された。
- 3) Menkes病に関しては、日本人Menkes病患者66例の遺伝子解析を行い、日本人での遺伝子変異の特徴を明らかにした。さらに64例に患者の初期症状を解析し、早期診断のための症状・所見を明らかにした。しかし、早期診断の全例は、兄など親戚にMenkes病患者があり、出生時より本症が疑われて例で、症状からのみで本症と新生児期に診断された患者はいなかった。

また、日本人患者で新生児期に診断され治療を開始した症例7例のその後の経過を追跡した。その結果、4例は症状の悪化や事故などで死亡していたが、生存例3例は現在10歳、11歳、14歳で、軽度の発達遅延があるが、歩行は可能で、早期治療の有効性が示された。

D. 考察

Wilson病診療ガイドラインは2015年に日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植学会、日本肝臓学会、日本小児神経学会、日本神経学会、日本先天代謝異常学会、Wilson病研究会、Wilson病友の会の8学会が共同で発

表している。引用論文は319編と非常に多く、また、Wilson病友の会の患者の意見や活動も掲載されている。今回発表したWilson病ガイドラインは、2015年以降の論文を多く引用し最近のWilson病の動向を示した。そのなかで2015年版との大きな違いは2つあり、相違1は病型分類である。2015年版では、肝型、神経型、肝神経型のように分類されていた。しかし、病型で分類しにくい場合もある。また、欧米の診療ガイドラインでは症状別に項目を設けて記載していることなどから、本ガイドラインでは、欧米の診療ガイドラインに準じた方法、すなわち、肝症状、神経症状など臨床症状で項目を設けて記載した、相違2、もう1つの大きな違いは、2015年版では、肝臓の銅含有量が診断基準に用いられていたが、現在、わが国では針生検サンプルで銅濃度が測定できる施設が見当たらない状況である。銅濃度測定に代わるものとして、組織サンプルでの銅染色を採用した点である。

移行期医療に関しては、日本肝臓学会では、毎年移行期医療に関するシンポジウムやワークショップが開催され、Wilson病診療を受け入れる日本肝臓専門医が増加している。今後も連携が強化されることが期待できる。しかし、神経症状の患者は依然として小児科医が診療している患者が多く、今後、神経症状患者の移行期医療をどのように構築するかが課題である。

Menkes病、occipital horn症候群の診療ガイドラインに関しては、厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業で「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」の平成22(2010)年～平成24(2012)年での総合研究報告として2013年に診断基準が示されていた。その後、欧米では両疾患の診断基準や診断基準のメタ分析、詳細な症例報告のまとめなどが発表されており、それらを踏まえて、診療ガイドラインを作成した。さらに、Menkes病患者で

の早期治療開始が予後を改善することを示し、早期診断のための症状・所見を検討した。しかし、症状からは早期診断を行うことは困難で、新生児マススクリーニングでのMenkes病の早期診断の確立が望まれる結果であった。

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児玉浩子. Menkes 病、occipital horn 症候群. 小児内科増刊号、2022; 54: 229-233.
- ②児玉浩子. Wilson 病. 小児内科、特別号 エキスパートが教える薬物治療 in press
- ③Fujisawa 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.ygm. 2022.100849.
- ④Yamagishi 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.
- ⑤Kodama 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.

- ⑥岡山和代、児玉浩子、青木継稔ら：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; 61(12): 700-714.
- ⑦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.
- ⑧児玉浩子: 酢酸亜鉛水和物製剤 ノベルジン
- ⑨日本病院薬剤師会雑誌 2020. 56

2. 学会発表

- ①メンケス病患者の早期発見のための初期症状. 藤澤千恵、佐藤、児玉浩子. 第20回日本小児栄養研究会、2023年3月10日、徳島
- 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、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)
- ④ 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
- ⑤ 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