

Fanconi 症候群による多発性偽骨折を認めた Wilson 病の 1 例

土屋 舞¹⁾ 高木 隆助¹⁾ 小林 史和¹⁾
長坂 高村¹⁾ 新藤 和雅^{1)*} 瀧山 嘉久¹⁾

要旨：症例は 40 歳男性である。Wilson 病 (Wilson's disease; WD) のため、1995 年から約 20 年間塩酸トリエンチンの内服を継続していた。2009 年頃から左肩疼痛が出現した。2013 年には胸痛も出現したので、胸部単純 X 線写真を撮影したところ多発性肋骨偽骨折を認めた。蛋白尿、低カリウム血症、低リン血症、汎アミノ酸尿などネフローゼ症候群と尿細管障害を示唆する所見から Fanconi 症候群に伴う骨軟化症と診断した。活性型ビタミン D 投与を開始したところ、新規偽骨折はみられなくなった。WD に合併した Fanconi 症候群は、小児期に症状がみられることが多く、成人例での報告は比較的少ないが、病的骨折をきたす原因として注意すべき合併症であると思われた。

(臨床神経 2017;57:527-530)

Key words : Wilson 病, 多発性偽骨折, Fanconi 症候群, 骨軟化症, ビタミン D

はじめに

Wilson 病 (Wilson's disease; WD) は、先天性銅代謝異常を呈する常染色体劣性遺伝疾患であり、銅が肝臓、腎臓、大脳基底核、角膜などに沈着し、これらの臓器の機能的・器質的障害を呈する疾患である。セルロプラスミンの合成障害が WD 症状の発生に中心的役割を果たしており、組織に沈着した銅が組織中のグルタチオンや酸化酵素と結合して毒性を示すと考えられている¹⁾。また、腎尿細管に沈着することにより、二次性 Fanconi 症候群を呈すことも知られている²⁾。今回、我々は WD による二次性 Fanconi 症候群に伴う多発性偽骨折を合併した成人例を経験したので報告する。

症 例

患者：40 歳，男性

主訴：肩，腰，体幹の疼痛，歩行困難，嚥下障害

既往歴：食道静脈瘤，肝硬変。

家族歴：両親に血族婚はなく，家族内に同病はない。

現病歴：1993 年 10 月食事中のむせが出現し，1995 年 3 月には構音障害が出現したため，同年 10 月に当科を受診した。神経学的には，錐体外路症状と仮性球麻痺を認め，血清銅 37 μg/dl，セルロプラスミン 3.4 mg/dl と低下し，尿中銅 233 μg/l と上昇を認めた。頭部 MRI では，両側被殻に T₂ 強調画像で高信号領域を認め WD と診断した。銅キレート剤としてペニ

シラミン内服を開始したが，汎血球減少のため中止し，以降は塩酸トリエンチンを使用し，外来で経過観察していた。その後，構音障害と嚥下障害は改善したが，軽度の錐体外路徴候が残存していた。2009 年 8 月に左肩疼痛が出現し，2013 年 1 月からは下肢痛，腰痛が出現した。同年 4 月には胸痛もみられ，胸部単純 X 線で陳旧性多発肋骨偽骨折を指摘された。下肢痛のために徐々に歩行困難となり，原因精査目的に 2013 年 6 月中旬に当科に入院した。

入院時現症：身長 170.1 cm，体重 45.3 kg であり，BMI は 15.5 と低値であった。眼瞼結膜に軽度の貧血，Kaiser-Fleisher 角膜輪を認めた。胸腹部には異常なく，下肢末梢に軽度の浮腫を認めた。

神経学的所見：意識清明，高次脳機能は明らかな異常所見はなく，脳神経は仮性球麻痺による軽度の構音障害と嚥下障害を認めた。運動系では四肢筋萎縮や筋力低下はみられず，右上肢優位の四肢筋強剛，上肢において右優位の安静時振戦を軽度認めた。腱反射は正常で病的反射は陰性であった。感覚系，協調運動は異常所見を認めなかった。立位歩行は下肢と腰部の疼痛の為，困難であった。

入院時検査所見：血算では Hb 9.2 g/dl，MCV 66.9 fl と小球性貧血を認め，一般生化学検査では TP 5.4 g/dl，Alb 2.5 g/dl と低下し，AST 15 U/l，ALT 5 U/l，BUN 12.4 mg/dl，Cr 0.59 mg/dl，Na 142 mEq/l，K 3.4 mEq/l，Cl 100 mEq/l であった。ALP 1,726 IU/l と上昇し，アイソザイム 3 が 82% と高値であり，骨代謝や骨新成に関連した異常値と考えられた。IP 2.5 mg/dl，血清 Ca は

*Corresponding author: 山梨大学大学院総合研究部医学域神経内科学講座〔〒 409-3898 山梨県中央市下河東 1110〕

¹⁾ 山梨大学医学部附属病院神経内科

(Received September 6, 2016; Accepted June 14, 2017; Published online in J-STAGE on August 31, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000953

7.7 mg/dl と低値であったことを反映し, Intact PTH 90.5 pg/ml と高値であった. 血清銅 3 μg/dl, セルロプラスミン 8 mg/dl と低値であった. *ATP7B* 遺伝子解析では, いずれも既知の変異である c.2298-2299insC, p.Pro767Profs*27 と c.2975C>T, p.Pro992Leu の複合ヘテロ接合性変異の可能性が高いと考えられた. 尿検査では, Alb 8,079 mg/l, β2 ミクログロブリンは 9,318 U/l と高値であり, 汎アミノ酸尿を認め, ネフローゼ症候群と尿細管障害を示唆する所見が認められた. 胸部 CT では, 右第 5~12 肋骨骨折, 左肩甲骨, 左第 1 肋骨にも偽骨折所見

と変形が認められた (Fig. 1A). 大腿骨頸部骨密度は 0.63 g/cm² と低下していた. 骨 Tc-HMDP シンチグラフィでは, 両側肋骨偽骨折部位と疼痛部位であった左肩甲骨, 左大腿骨に一致した集積が認められた (Fig. 1B). また, 四肢に比べ体幹骨での集積がめだち, 骨代謝異常を反映している可能性が高いと考えられた. 副甲状腺機能亢進症の可能性も考慮して ^{99m}Tc-MIBI を施行したが, 腺腫や過形成を疑う所見は認められなかった.

入院後経過 (Fig. 2) : 腎生検は同意が得られず施行してい

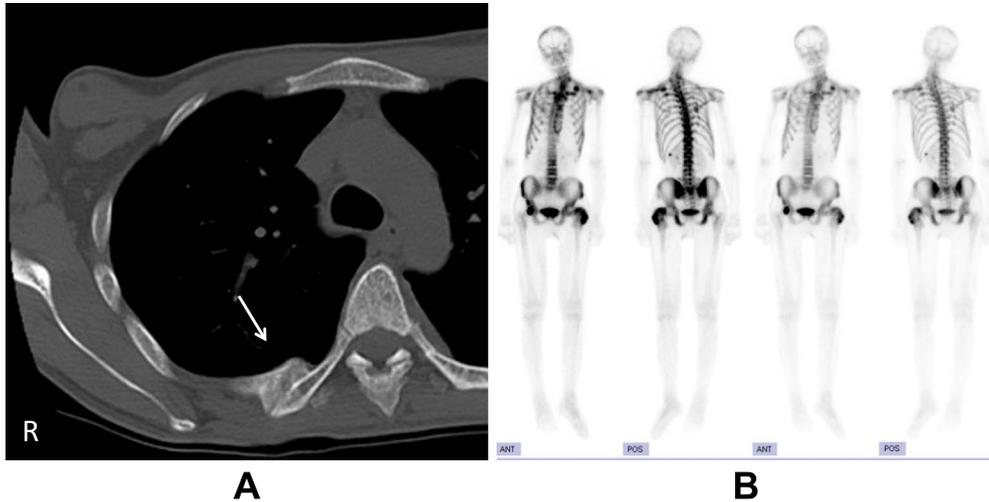


Fig. 1 Chest computed tomographic scans (A) and whole body bone scintigraphy (B) of the patient.

A. Chest computed tomographic scans revealed several broken ribs from right fifth (arrow) to twelfth rib. B. Whole body bone scintigraphy showed multiple accumulations of ^{99m}Tc-HMDP in several ribs, left thigh and left scapula.

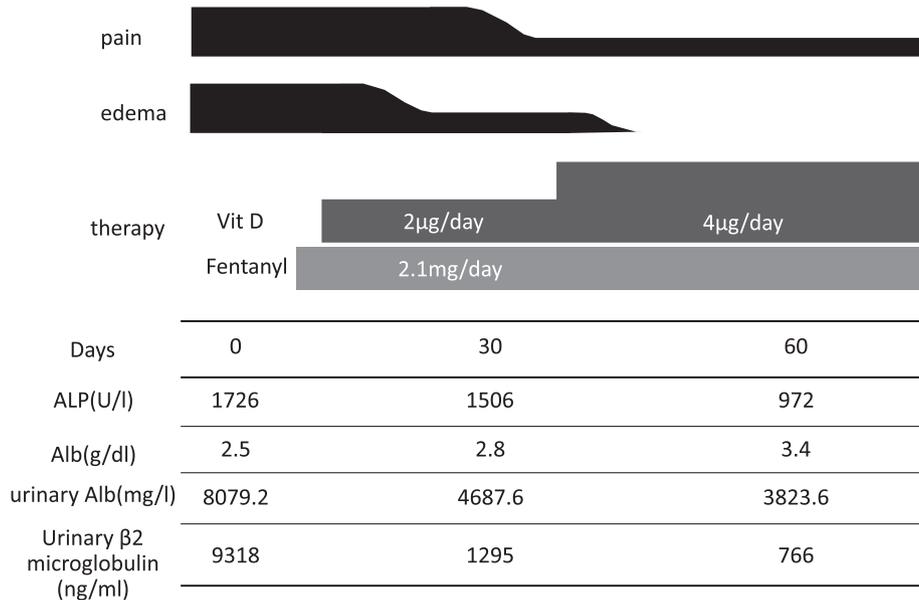


Fig. 2 Clinical course and laboratory data.

After the administration of supplement vit D and fentanyl, his pain and pedal edema were gradually improved. Additionally, urinary β2 microglobulin, serum Alb, ALP, urinary protein and urinary β2 microglobulin were decreased.

ないが、リン低値、汎アミノ酸尿などの結果から、WD に合併した Fanconi 症候群による近位尿細管障害とそれに伴う骨軟化症と診断した。治療として活性型ビタミン D 製剤投与を開始したところ、投与から 1 ヶ月程度で $\beta 2$ ミクログロブリンが 9,318 U/l から 1,295 U/l まで低下し、疼痛に対してはフェンタニル貼付剤で徐々に改善が認められた。また、入院前には室内での生活が多く、外出を殆どしなかった事から、日光浴を勧めて 2013 年 8 月に退院した。2016 年 7 月現在、外来通院中であり、左肩甲骨痛が残っているものの歩行可能となり、Alb 4.7 g/dl, ALP 282 IU/l, 尿蛋白陰性と正常化し、浮腫も消失している。

考 察

WD は銅が腎尿細管に沈着することで二次性 Fanconi 症候群を呈することが知られているが²⁾、本症例では、病初期ではなく、発症から 16 年程経過して多発性偽骨折を来した点が WD の経過としては特異な点と思われた。

本症例では、汎アミノ酸尿、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンの増加を認め、多発性偽骨折や骨密度低下を認めたため Fanconi 症候群と診断した。Fanconi 症候群は、近位尿細管の障害により様々な再吸収障害をおこし、低リン血症に伴うものは、小児であれば成長障害やくる病、成人であれば骨軟化症の原因となる²⁾。

Cavallino ら³⁾は、Fanconi 症候群による骨軟化症による偽骨折が先行し、その 4 年後に Wilson 病と診断された若年例を報告している。さらに、朝山⁴⁾は、WD の 9 例中 6 例 (平均発症年齢 10.1 歳) では骨・関節病変が先行したと報告しており、骨・関節病変は WD の早期の症状の一つとして着目している。このように小児期発症の WD 例では初発症状としてのくる病がみられる報告は散見される²⁾⁵⁾。しかし、Fanconi 症候群を伴う WD の成人例では、偽骨折の報告は比較的少なく⁶⁾⁷⁾、我々が渉猟する限り本邦での報告は認められなかった。

Wilson 病の治療により銅の遠位尿細管への沈着の改善は期待でき⁸⁾、臨床的原因に関わらず、Fanconi 症候群による骨軟

化症ではビタミン D やリン、カルシウムの補充によく反応する⁹⁾¹⁰⁾。本症例でも、ビタミン D 補充後には新規偽骨折は認められていない。ただし、トリエンチンには腎障害の副作用は稀とされているが、薬剤性障害の可能性も完全には否定できず、経過に影響を及ぼした可能性がある。本症例のように、原因のはっきりしない骨・関節痛や浮腫を認めた際は、血液尿検査を施行し Fanconi 症候群の鑑別を行い、必要であれば比較的多量のビタミン D 製剤補充 (0.05~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を検討する必要がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 原田 大. ウィルソン病 (Wilson 病). 肝臓 2015;56:639-644.
- 2) 青木継穂, 川越忠信, 藤岡芳実. Wilson 病—Wilson 病の腎合併症—. 小児科 1993;34:1299-1304.
- 3) Cavallino R, Grossman H. Wilson's disease presenting with rickets. Radiology 1968;90:493-494.
- 4) 朝山令次郎. Wilson 病の臨床的研究—とくに骨・関節症状と精神神経症状との関連について—. 千葉医学 1976;52:17-30.
- 5) Verma R, Junewar V, Sahu R. Pathological fractures as an initial presentation of Wilson's disease. BMJ Case Rep 2013. doi:10.1136/bcr-2013-008857.
- 6) Monro P. Effect of treatment on renal function in severe osteomalacia due to Wilson's disease. J Clin Path 1970;23:487-491.
- 7) Lavelle MI. Fanconi's syndrome. Proc R Soc Med 1964;57:592-594.
- 8) Walshe JM. Effect of penicillamine on failure of renal acidification in Wilson's disease. Lancet 1968;291:775-779.
- 9) Selvan C, Thukral A, Chakraborty PP, et al. Refractory rickets due to Fanconi's syndrome secondary to Wilson's disease. Indian J Endocrinol Metab 2012;16:S399-S401.
- 10) Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, et al. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. Clin Endocrinol 1995;43:479-490.

Abstract**Multiple pseudofractures due to Fanconi's syndrome associated with Wilson's disease**

Mai Tsuchiya, M.D.¹⁾, Ryusuke Takaki, M.D.¹⁾, Fumikazu Kobayashi, M.D.¹⁾,
Takamura Nagasaka, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazumasa Shindo, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yoshihisa Takiyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

We report a 40-year-old man who presented with multiple bone pseudofractures after about 20 years from the onset of Wilson's disease (WD). At age 36, he first noticed pain in his left shoulder. At age 39, he had multiple chest pain. On neurologic examinations, dysarthria and dysphagia due to pseudobulbar palsy, rigidity and tremor on right upper limb were observed. WD was confirmed because of low levels of plasma copper and ceruloplasmin in addition to *ATP7B* gene mutation. The chest X-ray revealed multiple fractures of the several ribs. We diagnosed osteomalacia due to Fanconi's syndrome because of hypophosphatemia and the impairment of renal tubules for WD. After administration of vitamin D, there happened no new bone pseudofractures. Although bone pseudofractures accompanied by Wilson's disease generally happen in childhood, we should be aware of this symptom even in adulthood.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:527-530)

Key words: Wilson's disease, multiple pseudofractures, Fanconi's syndrome, osteomalacia, vitamin D
