

## 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—

清水 教一<sup>1)</sup>\*

**要旨：**ウイルソン病は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症である。幼児期以降の急性・慢性の肝障害および学童期以降の神経あるいは精神症状をみた時、同胞が本症と診断された時は、本症の可能性を考える。診断のための検査所見は、血清セルロプラスミン値低下、尿中銅排泄量増加、肝銅含量増加、そして *ATP7B* 遺伝子の変異である。これらの検査により診断を確定する。内科的治療は銅キレート薬（D-ペニシラミンまたは塩酸トリエンチン）あるいは亜鉛薬（酢酸亜鉛）の経口投与を行う。中等症までの肝障害には酢酸亜鉛単剤、神経症状には塩酸トリエンチン単剤、そしてそれぞれの重症症例には塩酸トリエンチンと酢酸亜鉛の併用を推奨する。

（臨床神経 2019;59:565-569）

Key words : 銅, セルロプラスミン, *ATP7B* 遺伝子, Kayser-Fleischer 角膜輪

### 概 念

ウイルソン病は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。肝臓をはじめ、脳、角膜あるいは腎臓などに銅が過剰に蓄積し、それらの臓器障害によってさまざまな症状が出現する。本症の自然歴は進行性である。無治療にて放置されれば肝障害や神経障害にて死亡あるいは心身ともに荒廃する予後不良な疾患である。しかし、ウイルソン病は有効な治療法が存在する数少ない先天性代謝異常症の一つでもある。早期から適切な治療が行なわれれば、十分な改善や発症の予防が可能である。

### 病 態

ウイルソン病の原因遺伝子は13番染色体長腕13q14.3に存在する *ATP7B* 遺伝子である。この遺伝子から産生される *ATP7B* 蛋白は、肝細胞から胆汁中への銅の排泄と銅要求酵素であるセルロプラスミンへの銅の供給を行っている。ウイルソン病では *ATP7B* 遺伝子に異常があり、*ATP7B* 蛋白の機能欠損・障害が生じる。その結果、肝臓から胆汁中へ銅が排泄されず、肝細胞内に蓄積していく。肝細胞内に蓄積した銅は、メタロチオネインと結合して無毒化され貯蔵されるが、貯蔵閾値を越えたとき、銅イオンとヒドロキシラジカルなどのフリーラジカルが出現し、細胞障害を生じる。さらに血中に放出された非セルロプラスミン銅は、大脳基底核、角膜および

腎臓などの諸臓器に蓄積し、それらの臓器障害を引き起こす。そして尿中への銅の排泄量が増加する。またウイルソン病ではアポ型セルロプラスミンに銅が供給されないため、そのまま血液中に分泌される。アポ型セルロプラスミンは血液中では極めて不安定であることより、血清セルロプラスミン値低下という本症に極めて特徴的な血液生化学検査所見が生じる。

### 疫 学

ウイルソン病の日本における発症頻度は出生35,000から45,000人に1人と推定されている<sup>1)</sup>。米国（白色人種）では約55,000人に1人、アイルランド人では約58,000人に1人との報告があり<sup>2)3)</sup>、人種差があると考えられる。発症年齢は、3歳から50歳代と幅広く分布している<sup>1)</sup>。発症のピークは6~10歳であり、平均発症年齢は10歳5ヵ月である<sup>1)</sup>。

### 病型分類

ウイルソン病は、その臨床像と経過から四つの病型に分類されている。①肝型：肝機能障害に基づく易疲労性や黄疸などにて発症した症例、②神経型：既往および経過中に全く肝症状の出現や肝機能障害がなく、神経症状のみにて発症する症例、③肝神経型：神経症状および肝症状、肝機能障害がともに認められる症例、④発症前型：家族内検索やWilson病ス

\*Corresponding author: 東邦大学医療センター大橋病院小児科〔〒153-8515 東京都目黒区大橋2-22-36〕

<sup>1)</sup> 東邦大学医療センター大橋病院小児科

(Received October 16, 2018; Accepted June 23, 2019; Published online in J-STAGE on August 30, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001241

クリーニングにて症状の出現前に診断された例ならびに他疾患の検索中に偶然発見・診断された例、の4型である。

### 臨床症状

ウイルソン病の代表的な臨床症状は、肝障害、神経症状として Kayser-Fleischer 角膜輪である。その他に、精神症状や血尿などもみられる。肝障害の症状としては、易疲労感、黄疸、下腿浮腫などの非特異的な症状の出現頻度が高い。その他に腹水や出血傾向を認める場合もある。これらの時には、主に ALT 優位の肝酵素上昇を伴うことが多い。何ら自覚症状がなく、血液検査において肝酵素の上昇のみを示す場合も少なくない。溶血を伴う肝障害は、頻度は少ないものの本症にかなり特徴的である。特に急性肝不全に溶血を伴っている場合は、ウイルソン病は必ず鑑別にあげる必要がある。

神経症状としては、錐体外路症状が主体である。初発症状としては、構音障害が最も多く、羽ばたき振戦、流涎なども高頻度で認められる<sup>4)5)</sup>。「ろれつが回りにくくなった」、「言っていることが聞き取りにくくなった」、「しゃべっているときによだれが出るようになった」などが最初の訴えであった症例が多くみられる。また、振戦は上肢、下肢ともに出現し、書字や歩行などで増悪するため、歩行障害や書字障害（「字が汚くなった」と訴える場合もある）を認める症例もみられる。その他に知能障害、ジストニアなども呈する<sup>4)</sup>。精神症状が出現することもある。精神症状としては、人格変化、異常行動、認知機能障害、抑うつ状態、易刺激性ならびに攻撃性などが高頻度で出現する<sup>6)</sup>。

Kayser-Fleischer 角膜輪は、本症に比較的特徴的な所見である。これは角膜に沈着した銅が、角膜周囲に暗緑色～暗褐色の輪を形成したものである。しかし、若年例や軽症例においては認められないため、本所見がなくてもウイルソン病を否定してはいけな

い。それ以外の症状としては、血尿が比較的高頻度に認められる。2005～2009年に行ったウイルソン病全国調査の結果では約8%の症例が血尿にて発症していた<sup>5)</sup>。

### 診 断

ウイルソン病を診断する最大のポイントは、「疑う」ことである。本症を疑うべき状況・症状・所見を Table 1 に、念のために本症の可能性を念頭に置くべき状況・症状・所見を Table 2 に示す<sup>7)</sup>。これらの条件を満たす症例を診た時には、診断のための特殊検査を行っていく。

ウイルソン病を診断するための代表的特殊検査は、血清セロプラスミン値、血清銅値ならびに尿中銅排泄量の測定である。さらなる特殊検査としては、肝銅含量の測定と ATP7B 遺伝子解析がある。本症症例では、通常血清セロプラスミン値は 0.2 g/l 未満に低下し、尿中銅排泄量は 80 μg/日以上に増加する。しかし、本症患者の約5%に血清セロプラスミン値正常例が存在する。また、4歳以下の症例における尿中

Table 1 ウイルソン病を疑う症状。

- ・3歳以降の肝機能障害（特に、肝炎関連感染症が否定された場合や本来改善すべき肝機能障害が遷延した場合）
- ・溶血を伴う肝機能障害あるいは肝不全
- ・8歳以降の神経障害（特に錐体外路症状）
- ・学童期以降の血尿・蛋白尿と肝障害あるいは神経障害の合併
- ・思春期以降の精神障害と肝障害あるいは神経障害の合併
- ・ウイルソン病症例の同胞

Table 2 ウイルソン病の可能性を一応念頭におくべき症状。

- ・学童期以降の血尿・蛋白尿
- ・思春期以降の精神障害
- ・同胞以外のウイルソン病の家族歴

銅排泄量は正常対照群と比し有意差が存在しない。これらの点には注意が必要である。血清銅値は多くの場合血清セロプラスミン値の低下に伴い低値を示すが、溶血を伴う症例では正常値または高値となる。肝銅含量の増加は、本症における最も特異的な検査所見であり、250 μg/g 乾肝重量または 200 μg/g 湿肝重量以上という著明な高値を示す。

### 診断のポイント

上記した様々な症状・所見よりウイルソン病を疑い、まず血清セロプラスミン、血清銅および尿中銅の測定を行う。Kayser-Fleischer 角膜輪検索のため、眼科的検査も重要である。血清セロプラスミン値の低下と尿中銅排泄量の増加がみられれば、本症と診断して治療を開始して良いと思われる。

日本小児栄養消化器肝臓学会が中心となって作成したガイドラインと指定難病申請の際の診断基準は、スコアリング形式となっている。これは、Ferenci らが提唱したスコア表<sup>8)</sup>ならびに 2012 年に発表された欧州の「ウイルソン病ガイドライン」<sup>9)</sup> のスコア表に基づき、それぞれが改定したものである (Table 3)<sup>10)</sup>。これは、本症において認められ得る特徴的な症状、所見ならびに検査所見を挙げ、それぞれが認められか否かと検査値によってスコア化し、その合計点数にて診断を決定しようとするものである (Table 3)。これらの基準にてらして診断を進めた場合、特に成人発症のウイルソン病患者を診断できない可能性は極めて低いと考えられる。しかし、検査値の組み合わせによっては、明らかに保因者と考えられる症例に4点以上の「Wilson 病の可能性が高い」あるいは「Definite (診断確定)」の点数がつく可能性がある。Wilson 病の保因者は治療の必要がないことから、この点は注意が必要である。例えば、血清セロプラスミン値 0.15 g/l、尿中銅排泄量 45 μg/日、肝銅含量 60 μg/g 乾肝重量ならびに ATP7B 遺伝性変異を一方のアリルのみで認める症例の場合、すべてのデータは本症例が保因者であることを示しているが、合計点数は4点となる。さらに本症に起因しない何らかの神経症状を有してい

Table 3 ウイルソン病の診断基準.

A. 症状	
1. Kayser-Fleisher 角膜輪	該当 (2点) 非該当 (0点) 不明 (0点)
2. 精神神経症状	重症 (2点) 軽症 (1点) 非該当 (0点) 不明 (0点)
B. 検査所見	
1. 血清セロプラスミン	0.1 g/l 未満 (2点) 0.1~0.2 g/l (1点) 0.2 g/l 以上 (0点) 不明 (0点)
2. クームス陰性溶血性貧血	該当 (1点) 非該当 (0点) 不明 (0点)
3. 尿中銅排泄量	80 µg/日 以上 (2点) 40~80 µg/日 (1点) 40 µg/日 未満 (0点) 不明 (0点)
4. 肝銅含量	250 µg/g 乾肝重量 以上 (2点) 50 µg/g 以上~250 µg/g 乾肝重量 未満 (1点) 50 µg/g 乾肝重量 未満 (0点) 不明 (0点)
D. 遺伝学的検査	
ATP7B 遺伝子の変異	
	両方の染色体 (4点) 1つの染色体 (1点) 非該当 (0点) 不明 (0点)

〈診断のカテゴリー〉(該当する項目に☑を記入する)

Definite : A. 症状, B. 検査所見, D. 遺伝学的検査の点数の合計が4点以上

Possible : A. 症状, B. 検査所見, D. 遺伝学的検査の点数の合計が3点

(ウイルソン病難病指定申請書より引用改変)

Table 4 ウイルソン病の治療薬.

薬剤	投与量	薬理作用
D-ペニシラミン (メタルカプターゼ <sup>®</sup> )	20~25 mg/kg/day (初期治療) 10~15 mg/kg/day (維持期) 最大量: 1,400 mg/day	銅キレート薬 (尿中への銅排泄)
塩酸トリエンチン (メタライト 250 <sup>®</sup> )	40~50 mg/kg/day (初期治療) 25~30 mg/kg/day (維持期) 最大量: 2,500 mg/day	銅キレート薬 (尿中への銅排泄)
酢酸亜鉛 (ノベルジン <sup>®</sup> )	75~150 mg/day (成人) 50~75 mg/day (小児)	消化管からの銅吸収阻害

る場合には5点以上になる可能性もある。単にスコアの合計点数のみに頼るのではなく、個々の症例の、それぞれの検査結果を一つずつしっかりと吟味して、総合的に判断をくだすことが重要である。また、小児期(特に幼児期)に発症あるいは発見されるウイルソン病症例の場合は、これらの基準を用いると遺伝子解析や肝銅含量測定まで行わないと診断が確定できない症例が多く存在することが推察される。小児期発症のウイルソン病症例の診断については、日本先天代謝異常学会が発行している診療ガイドライン<sup>7)</sup>あるいは「小児慢性特定疾患」の診断基準に基づいて診断を進めるのが、より実践的であると考えられる。

## 治療

ウイルソン病は有効な薬物療法が存在する疾患である。銅キレート薬あるいは亜鉛薬による治療法が確立されている。補助療法として低銅食療法がある。また、急性・慢性に肝不全に陥った症例は肝移植の適応となる。

銅キレート薬には、D-ペニシラミン(メタルカプターゼ<sup>®</sup>)と塩酸トリエンチン(メタライト<sup>®</sup>250)の2種類があり、亜鉛薬は酢酸亜鉛(ノベルジン<sup>®</sup>)である(Table 4)。

### 1. 銅キレート薬

#### 1) D-ペニシラミン (メタルカプターゼ<sup>®</sup>)

日本におけるウイルソン病治療の第1次選択薬であり、優れた銅キレート作用を有する。投与方法は、15~25 mg/kg/日

(最大量: 1,400 mg/日) を食間空腹時に 2~3 回に分けて内服する。重要な点は、必ず食間空腹時(食前 1 時間もしくは食後 2 時間以上あけて)に内服させることである。食事の直前や直後では、D-ペニシラミンは食事の金属と結合してしまい、血液中に吸収されない。

本薬剤の最大の問題点は副作用の出現頻度が 20~25% と高いことである<sup>7)</sup>。特に自己免疫疾患や骨髄抑制などの重篤な副作用が出現した場合には、使用を断念せざるをえない。また、神経症状を有する症例に対しては、一過性にその神経症状を増悪させる可能性があるため、注意が必要である。

## 2) 塩酸トリエンチン (メタライト<sup>®</sup>250)

日本では、D-ペニシラミンが副作用によって使用できない症例や効果のない症例 (D-ペニシラミン不耐症例) に適応がある。投与方法は、40~50 mg/kg/日 (最大量: 2,500 mg/日) を D-ペニシラミンと同様食間空腹時に分 2~3 にて内服する。本薬剤は、副作用がほとんどないことが利点である。

## 2. 亜鉛薬

### 1) 酢酸亜鉛 (ノバルジン<sup>®</sup>)

日本では発症前の症例ならびに治療維持期の症例に単剤での適応がある。投与方法は、成人 (16 歳以上) では 75~150 mg/日分 3 回、6~15 歳は 75 mg/日分 3 回、そして 5 歳以下は 50 mg/日分 2 回を食前 1 時間もしくは食後 2 時間に内服する。銅キレート薬との併用も可能であり、その場合は発症後症例でも初期治療から使用が可能である。なお、銅キレート薬と亜鉛薬を併用する場合は、銅キレート薬と亜鉛が消化管内にて結合してしまうのを防ぐため、服薬時間を最低でも 1 時間以上ずらす必要がある。重篤な副作用はほとんど認められない<sup>11)</sup>。

## 治療のポイント

日本において発行されている二つのガイドラインを踏まえ、さらに筆者の若干の経験を加えて、これからのウイルソン病治療に対する提言を行いたいと思う。

ウイルソン病と診断された時点での臨床症状と重症度によって初期治療に用いる薬剤を選択する。

### 1. 肝障害のみの症例

肝機能障害のみで臨床的に無症状な症例から代償性肝硬変の状態である症例に対しては、酢酸亜鉛単剤による治療を行うのが良いと考える<sup>7)12)13)</sup>。非代償性肝硬変の症例に対しては、銅キレート薬と亜鉛薬の併用を行う<sup>7)12)13)</sup>。この場合の銅キレート薬は、副作用の少ない塩酸トリエンチンが推奨される<sup>7)12)13)</sup>。急性・慢性に肝不全となった症例に対しては、肝移植の適応を念頭に置きながら、血液浄化療法などとともに銅キレート薬と亜鉛薬の併用にて内科的治療を行う。

### 2. 神経症状を有する症例

神経症状を有するウイルソン病症例の治療において問題となるのは、銅キレート薬による神経症状の一時増悪である。

特に D-ペニシラミンではその頻度が約 50% と高く、また塩酸トリエンチンにおいても約 20% の頻度で認められるとの報告がある<sup>14)15)</sup>。亜鉛薬ではこの一時増悪はほとんどみられない<sup>16)</sup>。そのため、欧米では神経症状を有する本症例への治療は、亜鉛薬単剤投与から開始することが推奨されている<sup>10)</sup>。しかし、日本人ウイルソン病症例においては、塩酸トリエンチンによる神経症状の一時増悪はみられないか、みられても軽度である。また、神経症状への治療効果は D-ペニシラミンよりも優れていると考えられる<sup>17)</sup>。これらのことより、筆者は神経症状を有するウイルソン病の初期治療は塩酸トリエンチンを中心に組み立てている。神経症状が軽から中等度 (構音障害や振戦のみから軽度のジストニアを示す症例) であれば塩酸トリエンチン単剤で治療を行う。そして強いジストニアを認めたり、進行が急速で発症から 2~3 ヶ月の経過で歩行不能となるような重度の症例の場合は塩酸トリエンチンと酢酸亜鉛の併用で治療を行なう。

### 3. 発症前型の症例

酢酸亜鉛あるいは塩酸トリエンチンの単剤投与にて治療を行う。

### 4. 治療維持期の症例

上記した各種治療によって臨床症状ならびに検査所見が安定している症例に対しては、減量した銅キレート薬あるいは酢酸亜鉛にて治療を行う<sup>7)</sup>。

## 予後ならびに治療・管理の注意点

ウイルソン病の予後は、治療開始の時期と服薬コンプライアンスに依存している。早期に発見されて治療が開始されれば、十分な社会復帰あるいは発症の予防が可能である。発症から診断と治療開始まで時間がかかると、肝臓あるいは中枢神経に不可逆的変化が生じてしまう。その場合、治療を行っても各臓器の機能が十分に回復しない可能性が高くなってしまふ。また本症の内科的治療は、あくまで薬により銅代謝の状態を良好に保持するものであり、決して治癒させるものではない。そのため、治療は生涯に渡って継続されねばならない。本症患者の中には、怠業のため症状が再燃し最悪の場合は死亡する例がみられる。良好な服薬コンプライアンスを保つことは、本症の予後を良好なものとするためには極めて重要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体  
清水教一: 研究費・助成金: ノーベルファーマ株式会社

## 文 献

- 1) Aoki T, Suzuki M, Fujioka Y, et al. Nationwide survey of clinical feature of Wilson's disease in Japan. In: Lam STS, Pang CCP, eds. Neonatal and perinatal screening, The Asian pacific perspective. Hong Kong: The Chinese University Press; 1996. p. 25-28.

- 2) Olivarez L, Caggana M, Pass KA, et al. Estimate of the frequency of Wilson's disease in the US Caucasian population: a mutation analysis approach. *Ann Hum Genet* 2001;65:459-463.
- 3) Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:298-300.
- 4) 清水教一, 鈴木真理子, 山口之利ら. 全国調査からみた神経型・肝神経型 Wilson 病の臨床像および肝銅含量に関する検討. *脳と発達* 1996;28:391-397.
- 5) 清水教一. 見落としてはいけない小児神経の病気 Wilson 病などの銅代謝異常症. *小児神の進歩* 2015;44:109-115.
- 6) Dening R, Berrios E. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1126-1134.
- 7) 清水教一, 深尾敏幸, 窪田 満ら. Wilson 病. 新生児マスキリーニング対象疾患等診療ガイドライン. 東京:診断と治療社; 2015. p. 202-210.
- 8) Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-142.
- 9) European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-685.
- 10) 児玉浩子, 青木継稔, 有馬正高ら. Wilson 病診療ガイドライン 2015. 小児の栄養消化器肝臓病診療ガイドライン・指針. 東京:診断と治療社; 2015. p. 122-180.
- 11) Shimizu N, Fujiwara J, Ohnishi S, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl Res* 2010;156:350-357.
- 12) Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005;42:S13-S21.
- 13) Brewer GJ. Wilson Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2005. p. 2313-2315.
- 14) Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490-493.
- 15) Brewer GJ, Schilsky M, Hedera P, et al. Double blind study of initial therapy of neurological Wilson's disease (abstract). *J Invest Med* 2003;51:S369.
- 16) Walshe JM, Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol* 1995;52:10-11.
- 17) 清水教一, 青木継稔. 神経症状を呈した Wilson 病症例に対する銅キレート薬治療に関する検討. *日小児臨薬理会誌* 2004;17:95-97.

### Abstract

## Diagnosis and treatment of Wilson disease in Japan

Norikazu Shimizu, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Ohashi Medical Center

Wilson disease is an autosomal recessive disorder based on inborn error of copper metabolism. The copper accumulates in the liver, brain, cornea, kidney, and other organs. This disease should be considered any individual with liver abnormality except infant, any patient older than teenage with neurological (especially for extra pyramidal signs) or neuropsychiatric disorder with or without liver disease and sibling of Wilson disease patient. Typically, a combination of low serum ceruloplasmine levels and high levels of urinary copper contents is sufficient to establish a diagnosis. As other diagnostic tests, measurement of hepatic copper content and *ATP7B* gene analysis are available. The key strategy of treatment is to reduce the amount of copper in the liver and other tissues by administering both copper-chelating agents, such as D-penicillamine or Trientine, and/or zinc acetate. The author recommend zinc acetate monotherapy for mild to moderate hepatic disorder, Trientine mono therapy for mild to moderate neurologic disorder and combination therapy of Trientine and zinc acetate for sever hepatic or neurologic disorder.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:565-569)

**Key words:** copper, ceruloplasmine, ATP7B, Kayser-Fleischer ring