

成人期アスペルガー症候群としてフォローされていた ウイルソン病の1例

富保 和宏^{1)*} 大島 壮生¹⁾ 吉井 雅美¹⁾
鈴木ひろみ¹⁾ 稲椛 丈司²⁾ 泉 学³⁾

要旨：症例は、24歳男性。軽微な不随意運動にて近医精神科から精査紹介となった。当科受診までの3年間は、不安緊張による反復性咳、コミュニケーション能力や社会性の欠如、学歴から成人期アスペルガー症候群と診断され、加療を受けていた。各種精査にて神経型ウイルソン病と診断し、塩酸トリエンチンによる内服加療にて、アスペルガー症状とされた精神症状は軽減した。ウイルソン病は多彩な精神症状を示しうる疾患であり、原因不明の精神障害を認めた場合にはウイルソン病合併の可能性を考慮しておくことが必要である。

(臨床神経 2019;59:589-591)

Key words：Wilson 病, アスペルガー症候群, 精神症状

はじめに

ウイルソン病は先天性銅代謝疾患で、2015年より厚生労働省の難病に指定された¹⁾。本疾患は治療可能な遺伝性代謝疾患であり、早期診断が重要である。診断の遅れにより、神経症状や精神症状が後遺症となる症例も報告されている²⁾³⁾。今回アスペルガー症候群として精神科通院をしていたが、軽微な不随意運動から当科にて確定診断され、治療にて精神症状も軽減した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：24歳 男性

主訴：手指の震えによる巧緻運動障害

生活歴・既往歴：普通分娩、始歩・始語は1歳で、言語発達の遅れは認めなかった。幼児期には、多動で短気なところがあった。3歳時検診にて広汎性発達障害疑いと診断された。小学校時代は生活歴に問題なし。中学時代は交友関係を保てず、クラスから孤立するも不登校はなかった。18歳で大学(経営学科)に入学し、学友と馴染むことはなかったが4年間で卒業した。小中高～大学卒業まで、医療機関の受診歴なし。大学卒業後に就職するも24歳時に解雇(理由不明)。小中高・大学での学校健診時に異常なく、既往歴に特記なし。

家族歴：父母兄弟に同様な症状なし。血族結婚なし。

現病歴：2013年1月(23歳時)難治性咳にて他院呼吸器内科・耳鼻咽喉科に通院した。器質的に異常なく、多動で落ち着きがない状態で、過緊張時に発する咳であったことから、同年11月に近医精神科受診となった。興味のあるTV番組等を視聴していると咳き込みを認める状態から、強度な不安緊張による反復性、常同的運動として発現した難治性咳と解釈された。診察中に、常に眠そうな態度を示したり、断りなくペットボトルを飲んでしまうなど場にそぐわない行動が認められたことから、対人的コミュニケーション障害や社会性に障害を有する状態と判断された。3歳時の広汎性発達障害疑いと既往歴情報から最終的にアスペルガー症候群と診断され、パロキセチンにて外来加療されていた。2014年4月頃より両上肢の振戦から巧緻運動障害を認め、易転倒傾向の出現から、当院に入院した。

入院時現症：バイタルサインに異常なし。両眼にKayser-Fleischer角膜輪を認める他は貧血、黄疸なく、胸部・腹部に異常所見なし。神経学的所見では、発語が緩徐でやや不明瞭であった。安静時には認めないが、動作時・姿勢時に4～7Hzの粗な振戦が手指に生じ、右に軽度筋強剛を認めた。書字は拙劣で、指鼻試験中に下肢屈曲様動作と頸部をすばやく振るミオクロウズスを認めた。脳神経・腱反射・感覚神経系・自律神経系に異常を認めなかった。体幹・下肢に失調を認めず、

*Corresponding author: 栃木県済生会宇都宮病院神経内科 [〒 321-0974 栃木県宇都宮市竹林町 911-1]

¹⁾ 栃木県済生会宇都宮病院神経内科

²⁾ 栃木県済生会宇都宮病院脳神経外科

³⁾ 栃木県済生会宇都宮病院総合内科

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

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001245

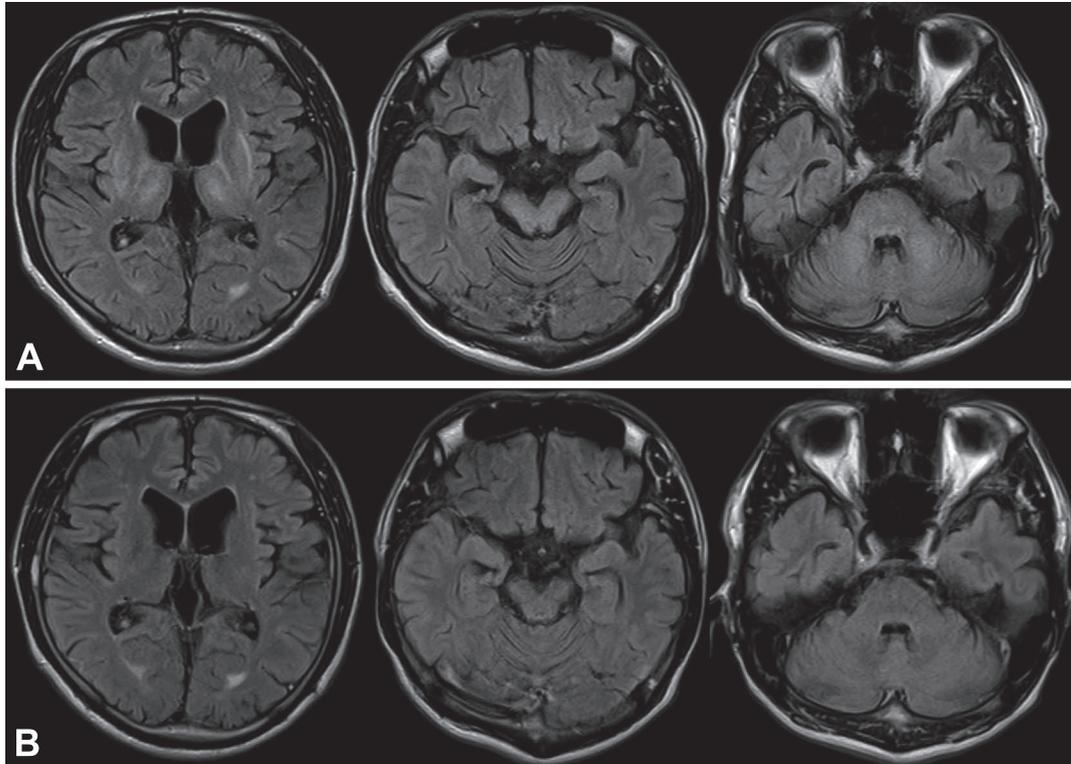


Fig. 1 T₂ FLAIR images before (A) and after two years of trientine hydrochloride (B).

Before treatment, brain MRI revealed bilateral hyperintensity at the putamen, thalamus, occipital subcortex, midbrain, pons and middle cerebellar peduncle with diffuse cortical atrophy (A). MR images showed disappearance of the hyperintense lesions in the course of the treatment. But bilateral occipital hyperintensity and brain atrophy were still noted (B). FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery.

立位姿勢・歩行も正常であった。MMSE：27点（見当識で-1，計算で-2），WAIS-Rでは，全IQは53，言語性IQは76，動作性IQは40で，言語性と動作性に解離を認めた。

検査所見は，末梢血は正常範囲で，血液生化学検査では，総ビリルビン値が1.5 mg/dl（基準値範囲：0.3～1.2），血清銅28 μg/dl（68～128）で低値，尿中銅413.5 μg/日（4.2～33.0）と高値で，血漿セルロプラスミン値3 mg/dl（21～37）低値以外は，肝・胆道系酵素や凝固系は正常所見であった。

入院後経過：両眼にKayser-Fleischer角膜輪陽性で，振戦を中心とした神経所見，血清セルロプラスミン値低値・尿中銅排泄高値，頭部MRI（Fig. 1A）にて大脳基底核を中心としたT₂異常信号から，ウイルソン病の診断基準を満足した⁴⁾。精神症状と神経症状中心の経過と肝検査の結果から，神経型ウイルソン病と診断した。本人と家族の同意にてATP7B遺伝子変異（NM_000053(ATP7B):c.233G>T(p.Arg778Leu)ホモ接合体）を確認した。

塩酸トリエンチンを500 mg/日で投与開始し，振戦，易転倒，精神症状の増悪や肝機能障害等の副作用なく漸増した。外来6ヶ月後には書字の改善と易転倒は消失した。2年後の頭部MRI（Fig. 1B）では，両側基底核・視床腹側核・中脳・中小脳脚・橋・歯状核の高信号病変は消失しており，手指振戦と下肢・頸部のミオクローヌスの責任病巣として矛盾がな

かった。WAIS-IIIは，全IQは69，言語性IQ78，動作性IQ65で動作性IQが改善した。易怒性は多少認めるが，抗精神薬等の投与なく難治性咳は消失し，アドヒアランスが改善した。就労の意欲も認め，就労支援センターのプログラムに参加した。

考 察

本症例の特徴は，成人期アスペルガー症候群として精神神経科にてフォローされていたが，精神症状が中心であり，神経徴候・肝機能障害が軽微・めだたない状況であったことからウイルソン病の診断確定に期間を要した点にある。幼少時の発達障害と中学時の対人関係障害から振戦等の神経症状出現までの期間のずれはアスペルガー症候群とウイルソン病の合併が考慮されるが，アスペルガー症候群の診断の根拠とされた精神症状の一部がウイルソン病治療にて軽快したことから，ウイルソン病が影響を与えたことは確実と思われる。

ウイルソン病の精神症状に関しては，30～40%で診断時に精神症状を呈し，約20%が精神科を受診していること等，精神障害の罹患率が高いことが知られている⁵⁾。また，精神症状が出現してから，ウイルソン病の確定診断に至るまでに平均2.4年を要するとされている⁶⁾。主たる精神科的診断は，統合失調症，鬱病，不安神経症，双極性障害，ヒステリー等が

あり、ウイルソン病においては、多彩な精神症状を呈することにも留意すべきである⁵⁾⁻⁷⁾。

最近の本邦においても、長期にわたって統合失調症として治療され、ウイルソン病診断に至らなかった久米井らの報告や、引きこもりで医療機関の受診歴がなく、肝不全状態になって初めてウイルソン病の診断にいたった山子らの症例報告が存在する⁸⁾⁹⁾。ウイルソン病診療ガイドラインでは、症状に伴う社会的損失と治療反応性を考慮すると、何らかの精神症状を有する10歳以上の患者において本症の鑑別の必要性を指摘している⁴⁾。治療にて神経所見の軽減、行動異常の軽減、認知検査スコア値が改善した本例の経験から、顕著な画像所見を呈する段階においても治療反応性を確認できた。

神経型ウイルソン病の発症年齢は6歳～40歳と幅広く、一般肝機能所見が正常で、様々な精神症状を呈する初発症状を考慮すると、内科系外来のみならず、精神科外来にも診断確定に至っていないケースが多いと思われる。日常診療で原因不明の精神障害を認めた場合にはウイルソン病を常に考慮しておくことが必要であると思われる。

謝辞：本論文執筆にあたって、精神科通院時の情報提供を頂いた県立岡本台病院 伊集院将先生に深謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 清水教一. 指定難病最前線 Volume 33 ウイルソン病の診断と治療. J New Rem & Clin 2017;66:67-72.
- 2) Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008;47:2089-2111.
- 3) Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, et al. Wilson's disease: Diagnostic errors and clinical implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:907-909.
- 4) Wilson 病診療ガイドライン作成ワーキング委員会編. Wilson 病診療ガイドライン 2015 詳細版. 日本小児栄養消化器肝臓学会誌 2015;29:63-119.
- 5) Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric Symptoms in 195 cases. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1126-1134.
- 6) Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. Gen Hosp Psychiatry 2014;36:53-62.
- 7) Srinivas K, Sinha S, Taly AB, et al. Dominant psychiatric manifestation in Wilson's disease: A diagnostic and therapeutic challenge! J Neurol Sci 2008;266:104-108.
- 8) 久米井伸介, 柴田道彦, 本間雄一ら. 長期にわたり統合失調症として加療されたウイルソン病の1例. 肝臓 2012;53:814-820.
- 9) 山子泰加, 道堯浩二郎, 白石明子ら. ひきこもりにて肝不全の発見が遅れた Wilson 病の1例. 肝臓 2014;55:749-755.

Abstract

Wilson's disease presenting as Asperger syndrome

Kazuhiro Tomiyasu, M.D., Ph.D.¹⁾, Takeo Oshima, M.D.¹⁾, Masami Yoshii, M.D.¹⁾, Hiromi Suzuki, M.D.¹⁾, Joji Inamasu, M.D., Ph.D.²⁾ and Manabu Izumi, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Saiseikai Utsunomiya Hospital

²⁾Department of Neurosurgery, Saiseikai Utsunomiya Hospital

³⁾Department of General Internal Medicine, Saiseikai Utsunomiya Hospital

A 24-year-old man, who had been treated for 3 years as Asperger syndrome in adolescence due to behavioral disturbances, lack of social awareness and inability to socialize, was referred to our hospital shortly after tremors developed. On the basis of clinical features, laboratory findings and the brain MRI, a diagnosis of Wilson's disease (WD) was made. WD was further confirmed by genetic testing (the mutation of *ATP7B* gene). He was started with trientine hydrochloride 500 mg/day, and after 1 year of follow-up, his psychiatric symptoms have improved. Since psychiatric symptoms may precede the neurological symptoms, the possibility of WD should be always considered in the differential diagnosis of psychiatric disorders in young adults.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:589-591)

Key words: Wilson's disease, Asperger syndrome, psychiatric symptom