

ウイルソン病

東邦大学医療センター大橋病院小児科教授

清水 教一

(聞き手 池脇克則)

ウイルソン病についてご教示ください。

病態、診断、治療、予後、アップデート、特に診断については、プライマリケアにおいての簡便的な方法もご教示ください。

<青森県開業医>

池脇 まずウイルソン病に関して、病態を含めた基本的なところから教えてください。

清水 ウイルソン病は、一言でいうと銅の代謝異常症、銅が体の中に蓄積する病気です。どこにたまるのかというと、一番はまず肝臓です。銅というのは金属ですが、食事から摂取します。摂取された銅のほとんどは肝臓に最終的に集まって、そこから胆汁中に排泄されます。ウイルソン病は、肝臓から胆汁中への銅の排泄が障害される病気です。それをつかさどっているのが *ATP7B* 遺伝子、その遺伝子から作られる蛋白と考えられています。

まず肝臓に銅が蓄積する。そうすると、当然銅によっての肝障害が生じます。その後、肝臓にたまった銅が血液

中に、いわばオーバーフローしてあふれ出て中枢神経、主に基底核あたりに行って神経症状を起こす。あとは、角膜、眼に行って、カイザー・フライシャー角膜輪という非常に有名な所見を示すのです。

池脇 そうすると、遺伝子のmutationの場所は様々あるにしても、ウイルソン病というのは *ATP7B* 遺伝子の異常だということははっきりしているのですね。

清水 はい。

池脇 *ATP7B* 遺伝子というのは肝臓の中での銅のトランスポートなのでしょうか。そこで重要な蛋白で、それが障害されているために、肝臓の中から銅が胆汁に出ていけない病気ということですね。

清水 そうです。

池脇 セルロプラスミンが低いのが診断上価値があるということですが、セルロプラスミンと銅の代謝はどうリンクしているのでしょうか。

清水 セルロプラスミンはいわゆる銅要求酵素で、*ATP7B*遺伝子から作られる蛋白がセルロプラスミンに最終的に銅を供給する役割を担っています。ですので、セルロプラスミンに銅が供給されなくて、セルロプラスミンが完成されない。それで血中のセルロプラスミン値が低下するという流れになってきます。

池脇 肝臓の中で銅があふれてしまって、それがセルロプラスミンと結合しない、非結合型というのでしょうか、遊離型の銅がそのまま臓器に蓄積して臓器障害性に働くということですか。

清水 そういうことです。

池脇 常染色体劣性遺伝ですから、両親から遺伝子異常を遺伝した方がなるのですね。

清水 はい。

池脇 頻度はどうでしょうか。

清水 幾つか統計がありますが、我々の行った統計では3万5,000～4万5,000人に1人と、比較的先天代謝異常症としては多い病気だと考えられています。

池脇 先天異常ということは、例えばホモの患者さんは生まれた瞬間から銅の代謝異常があって、いわゆる銅が

蓄積性に働いているのでしょうか。

清水 確かに生まれつきの病気なので、銅の代謝異常は生まれたときから起こっているのですが、だんだん銅がたまってきて、症状、あるいは検査値の異常を示すまでに、それなりに年数がかかります。なので、その進み方のペースとか症状の出方によってかなり発症年齢は幅広く、一番若い年齢で、検査値の異常だけで診断されると、3歳前後。ただ、いわゆる発症のピークはだいたい10～11歳といわれています。小児期に多い病気なのですが、15歳以上のいわゆる成人、内科医が診られる年齢でも比較的に見られる病気だと考えられます。

池脇 銅が過剰蓄積して臓器障害を起こす、その臓器は基本的に肝臓と、あと神経組織が主なのでしょうか。

清水 そうです。肝臓と神経が中心です。あと、先ほどお話した角膜、カイザー・フライシャー角膜輪です。これは視力障害は起こしません。ただ、白内障を起こす患者さんがいます。もう一つは腎臓に蓄積して、血尿とか蛋白尿を起こす患者さんもいらっしゃいます。

池脇 そうすると、肝臓やら神経に蓄積して、個々によってその閾値は違うにしても、あるところを超えてくると障害性に働いてくるとなると、症状あるいは検査値異常で、主に小児科のレベルで見つかってくるのでしょうか。

清水 小児科の年齢では肝機能障害あるいは肝障害で見つかる患者さんが多くて、神経症状が出てくる患者さんは、早いと小学校の高学年ぐらいの子どもがいます。多くは思春期、15~16歳からそれ以降と統計上はわれていますので、そこで年齢的な若干の差が見られるようです。

池脇 神経に銅が蓄積して出てくる症状はどんなものでしょうか。

清水 一般的に多いのはいわゆる錐体外路症状と呼ばれる症状です。構音障害、いわゆるしゃべりにくい、あるいは聞き取りにくい、ろれつが回らないといった症状とか、あとよだれが出るなど。次に多いのは手の震え、足の震えです。ですから、字がうまく書けないとか、うまく歩けないとか、そういう症状が多く見られるようです。

池脇 それが学童期にせよ、支障をきたすようなレベルになると受診をして、そこで診断につながるケースもあるのですね。

清水 そうですね。

池脇 ウイルソン病の疑いになったときに、どのようにして診断につなげていくのでしょうか。

清水 まずウイルソン病を疑った場合に一番重要な検査は、先ほど出た血液中のセルロプラスミンの値を測る、これが診断の取っかかりをつけるのに最も有効な検査と考えています。

池脇 疑った場合はまずセルロプラ

スミンだけを測るということによいのですか。

清水 疑いが強ければ、セルロプラスミンを測った後、血清の銅の値も一緒に測っていただき、さらに尿中の銅の量も測ってください。これがウイルソン病の診断のための血液・尿検査の生化学的検査で行うべき3つの検査と考えています。

池脇 セルロプラスミンは低値で、血清銅も低いのでしょうか。

清水 はい。というのは、銅が蓄積する病気ですが、一般に血清セルロプラスミン値が下がるので、それにつれて銅も下がってきます。

池脇 尿中の銅の排泄、これは増えるのですか。

清水 増えます。

池脇 そういったことを総合して、でもそれだけではなかなか診断の核心まではいかないのでしょうか。

清水 血清セルロプラスミン値が明らかに低くて、尿中銅の値が明らかに高ければ、それだけで診断して治療を始めていい病気だと考えます。

池脇 肝臓に過剰に銅が蓄積すると、ちょっと侵襲的ですが、肝生検が必要なケースもありますか。

清水 肝生検をして肝の組織像を見るとともに、肝臓の組織の中の銅の含量を定量する、実はこれが診断としては一番特異性が高い、価値のある、信頼性の高い検査法だと考えられています。

す。

池脇 それでウイルソン病と診断がつけば、次は治療ですが、今の治療はどうなのでしょう。

清水 今日本には3つのウイルソン病の治療薬があります。1つはD-ペニシラミン、もう一つが塩酸トリエンチン。この2つは銅のキレート薬といって、血液中で銅と結合して尿中へ排泄させる薬です。もう一つが酢酸亜鉛、これは腸管からの銅の吸収阻害薬です。ですから、積極的に銅を排泄させることはないのですが、食事から入ってくるはずの銅をブロックして、血液中に銅が入ってこないようにします。

池脇 そういったものを組み合わせで治療することも可能ですね。

清水 そうですね。銅のキレート薬と酢酸亜鉛を併用する方法は、特に重症な患者さんに行われています。

池脇 若いときに診断されるケースもあれば、それ以降で診断されるケースもあると思うのですが、治療薬の選択は年齢とは関係なく考えてよいのでしょうか。

清水 年齢というよりも、診断をされたときの患者さんの状態、どういう症状があるのか、あるいは肝臓の症状であれば、肝臓がどの程度障害されているのかで治療薬の選択が変わってき

ます。

池脇 プライマリーケアの先生方の重要性という、きちんと診断に至るというよりも、それを疑うのが大事と考えてよいのでしょうか。

清水 早く見つけていただければ早く治療ができる。そうすると当然予後もよくなるので、なるべく早く見つけるためにも、まずウイルソン病を疑うことが非常に重要です。ですから一つは先ほどお話ししたように、だいたい3歳以降で肝機能障害があって、一般的なウイルス肝炎などが否定された患者さん。あとは、学童期以降の神経症状で錐体外路症状のある患者さん。あと、血尿があって、同時に例えば肝臓が悪いとか、神経症状が何かあるという患者さんも、この病気を考えていただくことになります。

池脇 疑って、セルロプラスミンを測っていただくことが早期発見につながって、予後も改善するという意味では非常に重要です。

清水 はい。ですから、疑って、まずセルロプラスミンを測って、それが低ければ、しかるべき医療機関で精密検査をしていただくのが一番いい方法だと思います。

池脇 どうもありがとうございます。