

## 特集1 さまざまな神経筋疾患を理解する

## 総説

## ウィルソン病

原田 大  
Masaru Harada大江晋司  
Shinji Oe

**要旨** ウィルソン病は先天性の銅代謝異常症である。肝細胞に存在する銅輸送体である ATP7B の機能がその遺伝子 *ATP7B* の変異により低下して胆汁中への銅の排泄が障害される。患者では ATP7B に 500 以上の変異が存在するため症例により発症年齢や症状が多彩である。肝障害と神経症状が主なものであるが、それ以外の多くの症状をとりうる。本症は薬物により治療可能な遺伝性疾患であるため早期の診断が重要である。適切に治療を受けた場合の予後は良好であるが、進行した症例は肝移植を必要とする場合もある。本症を思い浮かべて診断することがきわめて重要である。

**キーワード** ATP7B, ウィルソン病, 酸化ストレス, 銅, 特発性銅中毒症

(idiopathic copper toxicosis) が存在する<sup>6-8)</sup>。

## I. はじめに

銅はミトコンドリアの電子伝達系、神経伝達物質の産生、メラニン産生、結合組織の架橋や鉄代謝などに重要な必須元素である。しかし、銅が過剰に存在するとフェントン反応により活性酸素が生じて細胞障害が起こる。

銅代謝異常による代表的な疾患がウィルソン病である。銅は肝細胞から胆汁中へ排泄されるため慢性に胆汁うっ滞を来す原発性胆汁性胆管炎や原発性硬化性胆管炎でも肝細胞に銅が蓄積するが、それらの場合は肝細胞ライソゾームの中に銅は蓄積するため銅による細胞障害は少ない。ウィルソン病の場合は肝細胞の細胞質に銅が蓄積するため細胞障害が起こる。

ウィルソン病は常染色体劣性遺伝により遺伝する肝細胞から胆汁中への銅排泄障害による銅過剰症である。ウィルソン病患者は人口約 3 万人に 1 人の割合で存在し、異常遺伝子保有者（ヘテロ接合体）は約 80 人に 1 人の割合で存在する。肝細胞より毛細胆管への銅の排泄が障害されると肝臓や中枢神経を含む全身臓器に銅が蓄積することでさまざまな臓器障害が生じる<sup>1-4)</sup>。2015 年よりウィルソン病は厚生労働省の難病に指定された。また、米国肝臓病学会<sup>1)</sup>、欧州肝臓学会<sup>2)</sup>に続いて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、ウィルソン病研究会、ウィルソン病友の会で作成したわが国の Wilson 病診療ガイドラインが発表された<sup>4)</sup>。

銅代謝異常による他の肝疾患としては Indian childhood cirrhosis<sup>5)</sup>、Tyrolean infantile cirrhosis と特発性銅中毒症

## II. 病態

本疾患遺伝子は 1993 年にクローニングされ、*ATP7B* と命名された。ウィルソン病ではこの遺伝子の変異による遺伝子産物の銅輸送体である ATP7B の機能損失 (loss of function) により、肝細胞から毛細胆管への銅の排泄が障害される<sup>1-4)</sup>。

銅は腸管上皮の管腔側 (apical 側) の銅輸送蛋白である copper transporter 1 (CTR1) により取り込まれ、基底側の ATP7A により体内へ吸収され門脈へと入る<sup>9)</sup>。*ATP7A* の変異により ATP7A の機能が低下すると銅の吸収が障害され銅欠乏症であるメンケス病が起こる<sup>9)</sup>。

腸管より吸収された銅は、門脈から類洞へ入り肝細胞類洞側膜の銅輸送蛋白である CTR1 により肝細胞の細胞質に取り込まれる。銅は肝臓へ蓄えられ全身に動員されるか胆汁中へ排泄される。銅を毛細胆管へ運ぶ役割を ATP7B が果たしており、この機能障害で銅の排泄が障害されると体内へ銅が蓄積してさまざまな臓器の障害が起こる。ATP7B は 8 回膜貫通型の膜蛋白であり、われわれはこの蛋白が後期エンドゾームに存在すると考えている<sup>10-12)</sup>。ATP7B は細胞質の銅を後期エンドゾームの内腔へ取り込み、その銅はライソゾームを介して毛細胆管へ排泄されると考えられる。この排泄機構の障害により肝臓ならびに中枢神経を含む全身の臓器に銅が沈着して酸化ストレスや小胞体ストレスを介して細胞障害が起こる (図 1)<sup>13,14)</sup>。

さらに銅の体内分布の調節には未だ明らかでない機構で調節されており、心臓からおそらく分泌される液性因子も

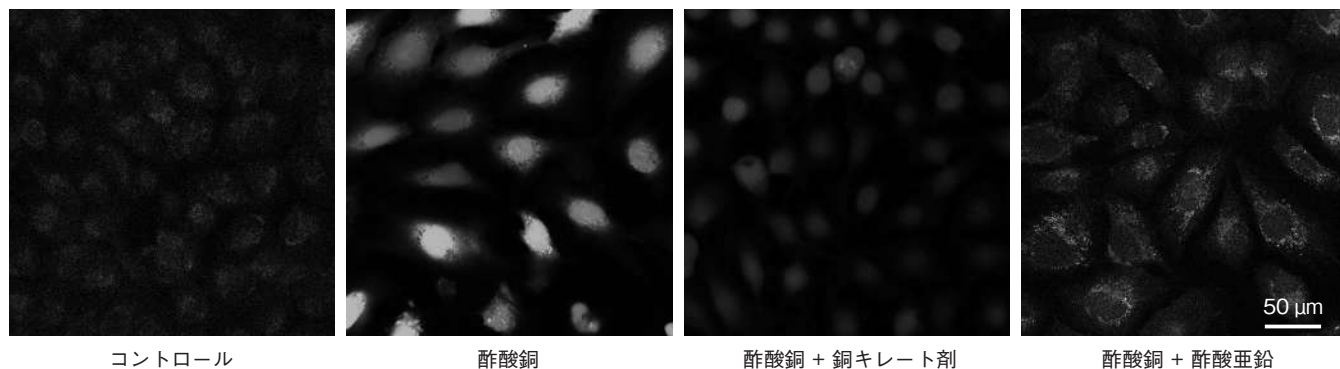


図1 不死化肝細胞である OUMS29 に酢酸銅を負荷した際の活性酸素の検出

酢酸銅により 2',7'-dichlorodihydrofluoresceindiacetate (H<sub>2</sub>DCFDA) が示す活性酸素が生じ、銅キレート剤や酢酸亜鉛によりそれは消失した。

関与していると考えられる<sup>15)</sup>。

### Ⅲ. 症状と診断

ウィルソン病の発症年齢および症状は多彩である。肝型や神経型やその両方が起こり得る。倦怠感、黄疸、偶発の肝機能異常の指摘、歩行障害、ディサースリア、振戦、流涎、性格変化、腎障害、関節障害、内分泌障害、心不全、不整脈などさまざまな症状をとりうる。また角膜への銅の沈着による Kayser-Fleischer 角膜輪が出現することがある<sup>1-4)</sup>。溶血性貧血を伴う急性肝不全で発症することもある。多彩な症状は患者に 500 以上の異なる *ATP7B* の変異が存在するためと考えられるが、同じ遺伝子変異を有するはずの兄弟でも全く異なる病状を示すことがある。そのため環境因子や生活習慣も重要と考えられる。多くは成人前に発症するが、80 歳以上の高齢で診断された症例も存在する。頻度は高くないが肝癌の合併もあり、必ず画像検査を含めた経過観察を行うことが重要である。

本症は薬物にて治療可能な数少ない先天性疾患である。診断は血清セルロプラスミン値、尿中銅排泄量、肝生検による肝銅含量、Kayser-Fleischer 角膜輪の観察や遺伝子解析などより総合的に行う(表 1)<sup>2)</sup>。セルロプラスミンが正常な銅蓄積症の中には特発性銅中毒症の症例が含まれている可能性がある。特発性銅中毒症の原因は不明であるが、Indian childhood cirrhosis や Tyrolean infantile cirrhosis と同一の病態である可能性もある<sup>8)</sup>。

ウィルソン病では肝生検で慢性肝炎、脂肪肝炎や肝硬変など多彩な組織像を呈しうる。銅染色では細胞質にびまん性に銅が蓄積する初期の症例では陰性となる。そのため肝の銅含量の測定が重要であり、250 μg/g 乾燥肝重量以上であれば本症を考える<sup>1-4)</sup>。特発性銅中毒症では銅含量がきわめて高く、肝細胞に Mallory-Denk 体が多く存在する<sup>6, 8)</sup>。

表 1 ウィルソン病の診断基準

症状ならびに検査	点数
Kayser-Fleischer 角膜輪	2
神経症状もしくは頭部 MRI 所見	1
神経症状が重篤な場合	2
Coombs 陰性溶血性貧血	1
尿中銅排泄量 40~80 μg/日	1
80 μg/日以上	2
肝銅含量	
50~250 μg/g 乾肝重量	1
250 μg/g 乾肝重量以上	2
50 μg/g 乾肝重量以下	-1
Rhodanine 染色	
陽性*	1
血清 ceruloplasmin (mg/dL)	
10~20	1
<10	2
<i>ATP7B</i> の遺伝子検索	
2つの染色体に有意な変異	4
1つの染色体に有意な変異	1

\*肝銅含量測定が不能の場合

合計点数

4以上：ウィルソン病である確率が高い。

2~3：ウィルソン病可能性があり、さらなる検索が必要である。

0~1：ウィルソン病可能性は低い。

*ATP7B* の遺伝子解析は、遺伝子変異の種類が多いため全塩基配列を解析する必要がある。患者においても変異が見つからないこともあるため、総合的な判断が重要である<sup>1-4)</sup>。変異が見つからない銅過剰症では特発性銅中毒症の可能性もある。大切なことは肝障害を有する患者を見た時に通常の慢性肝疾患のみでなく本症も思い浮かべることである。

### Ⅳ. 治療と予後

本疾患は数少ない薬物で治療可能な先天性代謝異常症で

## 文 献

ある。早期に診断され、治療を受けた患者の予後はきわめて良好である。しかし、診断の遅れた非代償性肝硬変や進行した精神神経症状などを生じた症例の予後は不良である<sup>1-4)</sup>。

低銅食とするが、食事制限だけで本症の発症予防や治療を行うことは不可能であり、生涯を通じての薬物療法が必要である。治療の中断（怠業）は致命的であり、患者には治療の重要性の十分な説明が必要である。

銅キレート剤としての第一選択はD-ペニシラミンである。空腹時に内服し、ビタミンB6を併用する。少量より開始して維持量へと増量する。妊娠中も必ず継続する。出産児の奇形の率は通常の妊娠と同等と考えられている。約30%の患者に副作用が出現する。重篤なものには無顆粒球症やさまざまな自己免疫異常がある。神経症状が主の患者では治療開始時に症状が増悪することが多いと考えられていたが、近年それは稀であるとの報告もある<sup>16)</sup>。

免疫異常や血球減少などの副作用などでD-ペニシラミンが使用できない場合は塩酸トリエンチンを使用する。本剤も必ず空腹時に内服する。新たなキレート剤としてbis-choline tetrathiomolybdateが試されている。正確な作用機序はまだ不明である<sup>17)</sup>。

キレート剤投与量の調節は尿中銅排泄量や血清セルロプラスミン濃度等を参考に行う。過度の除銅は貧血などの銅欠乏症状を来す。

キレート剤以外では酢酸亜鉛が使われる<sup>1-4)</sup>。亜鉛は腸管からの銅の吸収を抑制する。ただし銅のキレート作用はないため症状を有する体内に銅が過剰に蓄積している患者の第一選択とはならない。兄弟がウィルソン病と診断され、そのための検索で診断されたような無症状の患者や安定期の維持療法においては使用される。亜鉛は銅の腸管からの吸収阻害以外にも肝細胞への直接保護作用も有している(図1)<sup>13,14)</sup>。

急性肝不全や治療抵抗例は肝移植の適応となることがある。ヘテロ接合体の肉親からの生体部分肝移植も可能である。進行した神経症状は改善しないため適応には注意が必要である。従来は溶血発作を伴う急性肝不全型には肝移植が必須と考えられていたが、キレート剤と血液ろ過透析や血漿交換の併用等により改善した症例も報告されている<sup>18)</sup>。そのため急性肝不全型であっても肝移植の準備を進めながら、人工肝補助装置を含めた治療も有用である。

## V. おわりに

ウィルソン病は稀ではない遺伝性代謝異常症である。本症は薬物による治療が可能な遺伝性疾患である。そのため正確な診断が重要であり、肝障害の患者の診療において本症を思い浮かべることが大切である。

- 1) Roberts EA, Schilsky ML : Diagnosis and treatment of Wilson disease : an update. *Hepatology*, 47 : 2089-2111, 2008.
- 2) European Association for the Study of the Liver : EASL clinical practice guidelines : Wilson's disease. *J Hepatol*, 56 : 671-685, 2012.
- 3) Harada M : Pathogenesis and management of Wilson disease. *Hepatology*, 44 : 395-402, 2014.
- 4) 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, 他 : Wilson 病診療ガイドライン 2015. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌*, 29 : 63-119, 2015.
- 5) Nayak NC, Chitale AR : Indian childhood cirrhosis (ICC) & ICC-like diseases : the changing scenario of facts versus notions. *Indian J Med Res*, 137 : 1029-1042, 2013.
- 6) Scheinberg IH, Sternlieb I : Wilson disease and idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr*, 63 : 842S-845S, 1996.
- 7) Müller T, Müller W, Feichtinger H : Idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr*, 67 : 1082S-1086S, 1998.
- 8) Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, et al : Idiopathic copper toxicosis : is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease. *Med Mol Morphol* (in press).
- 9) Wang Y, Hodgkinson V, Zhu S, et al : Advances in the understanding of mammalian copper transporters. *Adv Nutr*, 2 : 129-137, 2011.
- 10) Harada M, Sakisaka S, Terada K, et al : Role of ATP7B in biliary copper excretion in a human hepatoma cell line and normal rat hepatocytes. *Gastroenterology*, 118 : 921-928, 2000.
- 11) Harada M, Sakisaka S, Terada K, et al : A mutation of the Wilson disease protein, ATP7B, is degraded in the proteasomes and forms protein aggregates. *Gastroenterology*, 120 : 967-974, 2001.
- 12) Harada M, Kawaguchi T, Kumemura H, et al : The Wilson disease protein ATP7B resides in the late endosomes with Rab7 and the Niemann-Pick C1 protein. *Am J Pathol*, 166 : 499-510, 2005.
- 13) Oe S, Miyagawa K, Honma Y, et al : Copper induces hepatocyte injury due to the endoplasmic reticulum stress in cultured cells and patients with Wilson disease. *Exp Cell Res*, 347 : 192-200, 2016.
- 14) Kusanaga M, Oe S, Ogino N, et al : Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic reticulum stress in hepatocytes. *Int J Mol Sci*, 20 : E2194, 2019.
- 15) Kim BE, Turski ML, Nose Y, et al : Cardiac copper deficiency activates a systemic signaling mechanism that communicates with the copper acquisition and storage organs. *Cell Metab*, 11 : 353-363, 2010.
- 16) Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al : Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11 : 1028-1035, 2013.
- 17) Weiss KH, Askari FK, Czlonkowska A, et al : Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease : an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2 : 869-876, 2017.
- 18) Akyildiz BZ, Yidirim S, Kondolot M, et al : Is plasma exchange effective in prevention of hepatic transplantation in fulminant Wilson disease with hepatic failure? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 52 : 778-780, 2011.