

ガイドライン・指針

Wilson 病診療ガイドライン 2015 詳細版

編集：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，ウイルソン病研究会，ウイルソン病友の会

■Wilson 病診療ガイドラインを発表するにあたって

Wilson 病(WD)の名称のもとになる論文が Wilson により 1912 年発表されてから 100 年になる¹⁾。いろいろな病名で報告されたが、1960 年以後は WD でほぼ統一されるようになった。

WD は、当初、仮性硬化症、肝レンズ核変性症とも呼ばれたことが示すように、脳の病変が注目された疾患であり、脳疾患で死亡した症例の剖検で、偶然に肝硬変が発見されることで注目された。また、臨床的には、眼科医の Kayser, Fleischer らが報告した眼球角膜周囲の色素沈着も特徴的所見とされるようになった。

日本においても、当初 WD に注目したのは精神神経科および一部の内科の医師達であった。肝と脳を侵す共通の原因は何か探究され、1950 年代に入り、尿中の銅排泄量および肝、脳の銅含量が高いことが報告され、生化学的診断の道が開かれた。画期的発見となったのは、Scheinberg らによる血清セルロプラスミンの低下の発見であり、WD 患者の診断に止まらず、発病前診断から発症予防へと発展する緒になった。

WD は、13 番染色体上にある P 型 ATPase の遺伝子(ATP7B)の突然変異であることが確認された。ATP7B は肝細胞に存在し、銅を細胞内から胆管に分泌し、またセルロプラスミン合成に働いて不安定な銅を調節する役割を果たしている。WD は、この機能の欠損により、肝細胞、ついで、脳、腎、眼球等の組織に過剰な銅が蓄積するために生ずる疾病であると説明されている。責任遺伝子の発見により、診断が決めにくかった症例についても診断確定の手段が広がった。

日本における全国的調査で、本症の発病年齢は 4 歳の幼児から 40 歳以上の幅がある。重要なことは、生命を守り、進行を阻止し、生活の質を保障するための医療、保健を長期にわたり実現することである。そのためには、正しい診断・治療にあたる医療人、それを利用する本人、家族、職場等の協力が重要であることが経験されるようになった²⁻⁹⁾。

2003 年、2008 年に北米^{10,11)}において、ついで 2012 年に EU¹²⁾において WD の診療指針が発表された。どちらも、医師その他の医療提供者が使用するために診療・予防の手段を記述したものである。多数の文献を引用し、可能な限り、現状においてはこれが必要または好ましいと判断できる内容を示している。それらを通読し、日本においても、多数の対象者が全国に分布しているので、そのようなガイドラインが必要であるという結論に達した。

幸いに、日本においては WD 研究会が存在し、年 1 回の学術集会を開いてきた。また、患者、家族の団体ウイルソン病友の会があり、情報の提供がなされている¹³⁾。それらの会員にも参加していただいて本ガイドラインの編集執筆が行われた。ご協力いただいた多くの方々に御礼を申し上げます。
(有馬正高)

■Wilson 病診療ガイドライン作成にあたって

WD は発症が約 3~4 万人に 1 人と稀ではない遺伝性疾患である。本症は肝障害、神経障害、腎障害、関節障害など症状が多彩であることなどから、小児科、消化器内科、神経内科、精神科、移植外科などの専門医や一般臨床医が診療している。今日においても症状発現から診断までのタイムラグが長い患者がしばしば見られる。2008 年でも本症患者 137 例での発症から診断までの平均期間は、肝型で 14.4 か月、神経型では 44.4 か月で、22.5% は発症から 3 年後でも診断がついていなかったと報告されている¹⁴⁾。診断の遅れは、予後に大きく影響する。治療法も、ペニシラミンやトリエンチンのキレート薬、亜鉛製剤、肝移植など種々あり、主治医の経験などで治療を行っているのが現状である。一方、米国肝臓学会は 2003 年、2008 年に、欧州肝臓学会は 2012 年に本疾患のガイドラインを発表している。日本の遺伝的背景や食生活は欧米と異なる。したがって日本でのガイドラインが必要である。本症の診療ガイドラインを日本小児栄養消化器肝臓学会のワーキングとして立ち上げ、本症に関連がある学会からワーキング委員を推薦してもらい、ワーキング委員会を 2011 年に発足させた。

本診療ガイドラインを作成するにあたっては、Minds 診療ガイドライン選定部会監修「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」¹⁵⁾、EASL Clinical Practice Guidelines¹²⁾を参考に、基本的には American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) に準じたクラス分類とレベル分類を行った(表 1)¹¹⁾。しかし、本症においては大規模無作為比較研究や大規模コホート研究は非常に少なかった。本疾患の特徴である多彩な発症症状・広範囲な発症年齢・診断後速やかな治療開始の必要性・治療法の変貌などを考えると、大規模無作為比較研究はほとんど不可能に近いと思われる。したがって、エビデンスの高い比較的多数症例を分析した研究論文を主に採用した。本ガイドライン作成企画はワーキング委員会で検討し、各項目を委員で分担して執筆、作成した。診療ガイドラインの内容を理解していただくために、体内銅代謝機構や WD での銅代謝病態等も記載した。ワーキング委員会の委員はいずれもその領域では診療経験および造詣が深く、非常に内容が深いものになった。筆者の不徳の至りで、まとめるのに時間がかかり、ワーキング委員会の委員の先生にはこの場を借りてお詫び申し上げます。

日本の論文をできるだけ採用することを試みたが、エビデンスのある多数症例の研究報告は非常に少ない。そのため日本特有の特徴の有無に関しては十分明らかにできなかったように思われた。日本では、本症患者は非常に多くの病院で診療を受けているのが現状である。今後、日本で、多施設共同の多数症例の研究の必要性を痛感した。それらの研究成果により、本ガイドラインが改定されることが望まれる。

本ガイドラインが広く周知され、WD 患者に対して速やかな診断、適切な治療がなされることを願っている。

(児玉浩子)

表 1 推奨とエビデンスのレベル評価

Classification	Description
Class I	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is beneficial, useful, and effective.
Class II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/ efficacy of a procedure or treatment.
Class IIa	Weight of evidence/ opinion is in favor of usefulness/ efficacy.
Class IIb	Usefulness/ efficacy is less well established by evidence/ opinion.
Class III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a procedure/ treatment is not useful/ effective and in some cases may be harmful.
Level of Evidence	Description
Level A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level B	Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C	Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

(文献 11) より引用)

Wilson 病診療ガイドライン作成ワーキング委員会

委員長	児玉浩子	帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科
委員	青木継稔	東邦大学
	有馬正高	東京都立東部療育センター
	池田修一	信州大学脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
	猪股裕紀洋	熊本大学小児外科・移植外科
	大竹孝明	国際医療福祉大学病院消化器内科
	小峰恵子	ウイルソン病友の会
	近藤宏樹	近畿大学奈良病院小児科
	清水教一	東邦大学医療センター大橋病院小児科
	林 雅晴	東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野
	原田 大	産業医科大学第3内科学
	藤澤知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科
	水落建輝	久留米大学小児科
	道堯浩二郎	愛媛県立中央病院消化器病センター
	宮嶋裕明	浜松医科大学内科学第一講座(消化器, 腎臓, 神経内科分野)
	別所一彦	大阪大学小児科
松浦晃洋	藤田保健衛生大学第二病理学	
協力者	中村道子	元・東邦大学こころの診療科

推薦母体

日本小児栄養消化器肝臓学会：児玉浩子，近藤宏樹，清水教一，藤澤知雄，水落建輝，別所一彦

日本移植学会：猪股裕紀洋

日本肝臓学会：大竹孝明，原田 大，道堯浩二郎

日本小児神経学会：有馬正高，青木継稔，林 雅晴

日本神経学会：宮嶋裕明，池田修一

日本先天代謝異常学会：児玉浩子，青木継稔

ウイルソン病研究会：松浦晃洋

ウイルソン病友の会：小峰恵子

(本ガイドラインを作成するにあたって、開示すべき COI はありません)

目次

I. 生体内銅代謝の機構と Wilson 病での病態	129
1. 体内銅代謝	
2. 正常肝細胞での銅代謝機構	
3. Wilson 病での銅代謝病態	
II. 日本の Wilson 病患者の発症頻度, 発症年齢, 病型などの特徴	131
III. 病型と臨床症状	131
1. 肝型	
2. 神経型	
3. 発症前型	
4. その他の症状	
IV. 診断のための検査	136
1. 生化学検査	
2. Kayser-Fleischer 輪	
3. 画像検査: 神経画像	
4. 画像検査: 腹部画像	
5. 遺伝子診断	
6. 病理所見	
V. 遺伝カウンセリング・家族スクリーニング	144
VI. 鑑別診断	145
1. 肝障害の鑑別	
2. 神経症状の鑑別	
3. 精神症状の鑑別	
4. その他の症状の鑑別	
VII. 診断のためのスコア表およびフローチャート	147
VIII. 治療薬・治療法	148
1. 亜鉛	
2. トリエンチン (trientine, triethylene tetramine dihydrochloride, トリエンチン塩酸塩)	
3. ペニシラミン (D-penicillamine)	
4. 血液浄化療法	
5. 肝移植	
6. その他の治療薬	
7. 食事療法	
IX. 病型による治療法	157
1. 発症前	
2. 肝型の治療	
3. 神経型の治療	
4. 精神症状合併型の治療	
5. 肝神経型の治療	
6. 急性肝不全型, 溶血発作型の治療	
7. その他の病型の治療	
8. 妊産婦の治療	
X. 治療のまとめ	162

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり，または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

XI. 予後	162
1. 肝型	
2. 神経型	
3. 急性肝不全型，溶血発作型	
XII. 怠薬への対応	167
1. 怠薬の問題	
2. 怠薬の予防・服薬アドヒアランス向上をめざして	
XIII. 「ウイルソン病友の会」	168

I. 生体内銅代謝の機構と Wilson 病での病態

要旨

- 銅は必須微量元素で、銅欠乏により銅酵素活性が低下し様々な障害を生じるが、過剰でも細胞障害をきたす。
- 肝細胞では ATP7B (copper transporting ATPase) が銅をサイトソルからゴルジ体内に輸送する。ゴルジ体に輸送された銅は、アポセルロプラスミンと結合してホロセルロプラスミンになって血液中に分泌される。また、ATP7B と COMMD1 の作用により、銅は胆汁に分泌される。
- WD は ATP7B の異常で、肝臓からの銅の胆汁への排泄と、セルロプラスミンとしての血液中への分泌が障害されている。
- WD では、肝臓に銅が蓄積し、血清セルロプラスミンと銅は低値になる。肝臓に蓄積した銅はオーバーフローし、血液中にセルロプラスミン非結合銅として増加し、様々な臓器への銅蓄積および尿中銅排泄増加の原因になる。

1. 体内銅代謝

銅は必須微量元素で、セルロプラスミン (ceruloplasmin)、チトクローム C オキシダーゼ (cytochrome C oxidase)、リシロキシダーゼ (lysyl oxidase)、ドーパミン β ヒドロキシダーゼ (dopamine-β-hydroxidase)、チロシナーゼ (tyrosinase)、Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase) などの銅酵素活性に不可欠な元素である¹⁶⁾。先天性銅代謝異常症である Menkes 病、occipital horn 症候群は、銅欠乏によりこれら銅酵素の活性が低下し、様々な障害が発症する疾患である¹⁷⁾。一方、銅過剰も細胞障害をきたす。細胞内で銅が過剰になると、メタロチオネインが増加して過剰銅と結合する。メタロチオネイン結合銅は毒性を持たないが、それ以上に銅が蓄積すると、遷移元素である銅のフェントン反応により、酸化ストレス状態になり、毒性をきたすと考えられている¹⁸⁾。正常では銅バランスの恒常性は厳密に保たれている¹⁹⁾。体内銅代謝動態を図 1²⁰⁾ に示す。平成 23 年度国民健康・栄養調査では日本人成人の平均銅摂取量は 1 日 1.10 mg と報告されている²¹⁾。銅は copper transporting ATPase (ATP7A) により上部小腸から吸収され、吸収率は 12~71% と報告により非常に幅がある¹⁷⁾。これは、年齢、銅摂取量、食事の亜鉛量など様々な因子の影響を受けるためと考えられる。腸管から吸収された食事の銅はアルブミンや α₂ マクログロブリンと結合して、門脈を介して肝臓に取り込まれる。肝臓は、銅の恒常性を保持する中心的臓器である²²⁾。銅の肝臓からの放出 (分泌) 機構は大きく 2 つあり、1 つは胆汁へ放出され便中に排泄される経路で、吸収された銅の約 85% は胆汁に放出される²²⁾。もう 1 つの分泌機構はセルロプラスミンとなって血液中に分泌される経路である。血清中の銅の 90% 以上はセルロプラスミンに結合した銅

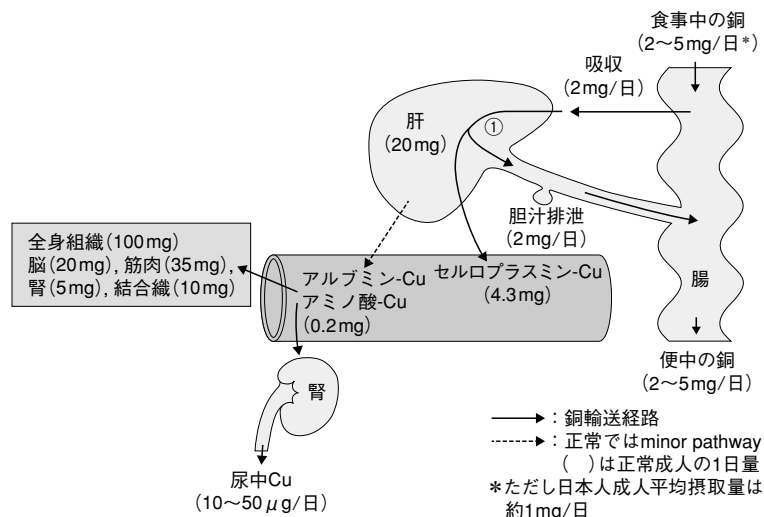
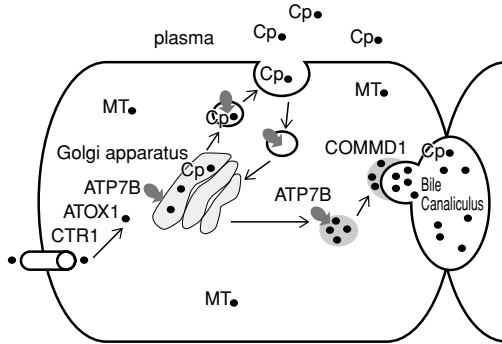


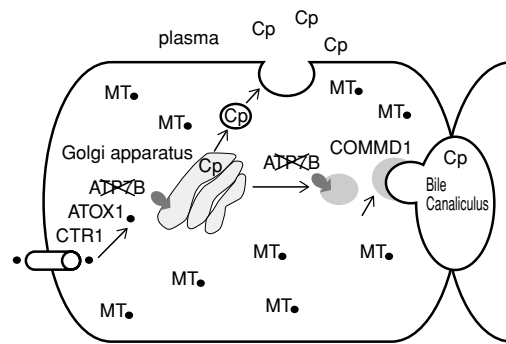
図 1 健全人での体内銅代謝動態

(文献 20) より引用改変)

a. 正常肝細胞



b. Wilson病肝細胞



Cp : ceruloplasmin MT : metallothionein ● : copper ⬇ : ATP7B
 CTR1 : copper transporter 1
 ATOX1 (HAH1) : anti-oxidant protein 1 copper chaperone
 COMMD1 (Murr1) : copper metabolism domain containing 1

図2 肝細胞での銅代謝機構

であり、残りはアルブミンやアミノ酸に結合している銅で一般に遊離銅(セルロプラスミン非結合銅, フリー銅)と言われている。遊離銅が他臓器への銅の取り込みに関与していると考えられている。尿中への排泄銅も遊離銅由来で、吸収された銅の5%以下と微量である。

2. 正常肝細胞での銅代謝機構

肝細胞での銅代謝機構を図2aに示す。細胞膜に存在するCTR1により、血液中の銅は肝細胞のサイトソルに取り込まれる。サイトソルに取り込まれた銅は、銅シャペロンであるCCS2、COX17、ATOX1(HAH1)により、それぞれサイトソルのCu/Znスーパーオキシドジスムターゼ、ミトコンドリア、トランスゴルジ体に輸送される。トランスゴルジ体まで輸送された銅はゴルジ体膜に存在するATP7B(copper transporting ATPase)により、ゴルジ体内に輸送される²³⁾。ATP7BはN末端に6個の銅結合部位があり、8個の膜貫通部位によりゴルジ体膜に存在し、銅のサイトソルからゴルジ体内への輸送を司っている(図3)。ゴルジ体内に輸送された銅はアポセルロプラスミンと結合してホロセルロプラスミンとなって、血液中に分泌される。ATP7Bはlysosome-associated protein 1(lamp 1), lamp 2, Rab7やNiemann-Pick C 1 Proteinと共存することから後期エンドソームに存在するとの報告もある²⁴⁻²⁷⁾。

また、胆汁への銅排泄を司る主な蛋白はCOMMD1であるが²⁸⁾、COMMD1とATP7Bが相互に関与して、銅を胆汁中に排泄させている²⁹⁾。事実、肝臓に銅が蓄積する犬のペドリントンテリアはCOMMD1の遺伝子異常を持ち、胆汁への銅排泄は障害されているが、血清銅・セルロプラスミンは正常である³⁰⁾。一方、WDでは血清銅・セルロプラスミンは低値で、かつ胆汁への銅排泄も障害されている。

3. Wilson病での銅代謝病態(図2b)

WD患者では、ATP7B異常により、ATP7Bが正常に機能しない。その結果、肝細胞では、サイトソルからゴルジ体に銅が輸送されず、サイトソルに銅が蓄積する。同時にゴルジ体は銅欠乏になっているため、アポセルロプラスミンに銅が結合されず、ホロセルロプラスミンの合成が障害される。その結果、血清中のセルロプラスミンおよび銅は低下する。一方、肝臓に蓄積した銅はオーバーフローして、血液中に分泌され、アルブミンやアミノ酸に結合する(いわゆる遊離銅)。本症では血清中に遊離銅が増加している。血清中に増加した遊離銅が様々な臓器での銅蓄積の要因になっていると考えられている。

本症での肝細胞障害の機序として以下のように考えられている。肝臓に蓄積した銅はまずはメタロチオネインに結合する。メタロチオネインに結合した銅は毒性を持たないが、メタロチオネイン結合容量以上に増加した銅は、酸化ストレス状態を亢進させ、細胞障害をもたらす¹⁸⁾。同時に抗アポトーシス蛋白であるX-linked inhibitor of apoptosis(XIAP)の活性を阻害し、アポトーシスにより細胞死が生じる。さらに酸化ストレスでミトコンドリアやリソソームも障害され

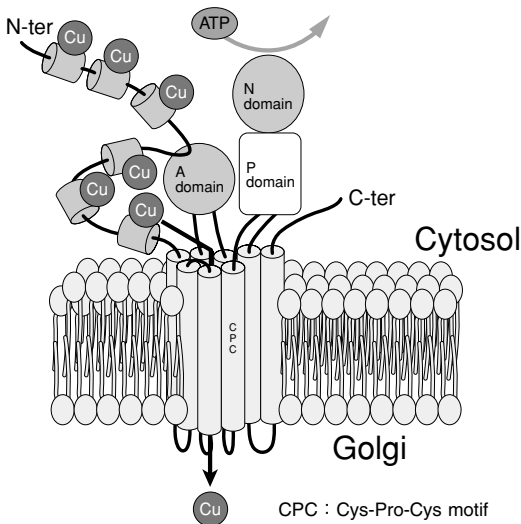


図3 ATP7Bの模式図

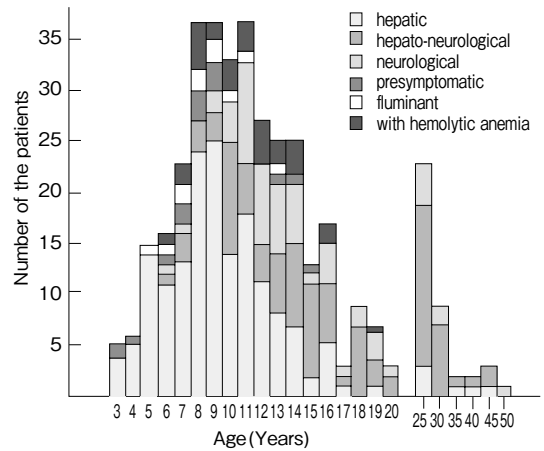


図4 日本人 Wilson 病患者の病型による発症年齢 (文献 39) より引用

る³¹⁾。

セルロプラスミンはフェロキシダーゼ作用があり、鉄代謝に関与している。したがって、本症ではフェロキシダーゼ活性が低下し、鉄代謝にも影響する。本症患者の肝臓では、鉄が蓄積し細胞障害の原因になっているとの報告もあるが³²⁾、ATP7B ノックアウトマウスでは肝臓に鉄は蓄積していないとの報告もあり³³⁾、一定の見解は得られていない。

II. 日本の Wilson 病患者の発症頻度、発症年齢、病型などの特徴

発症頻度は、日本を含めて一般に、約3~4万に1人で、保因者は約100~120人に1人と考えられる^{34,35)}。しかし民族によっては、発症頻度が異なる。ギリシャ、クレタ島の山間部では90人に1人³⁶⁾、一方、アメリカ白人種では約55,000人に1人³⁷⁾、アイルランドでは58,000人に1人³⁸⁾と報告されている。

青木らは、全国調査での425例の本症患者の病型と発症年齢を図4に示している³⁹⁾。これを見ると、急性肝不全の発症は5歳で見られている。肝型は3歳で診断されているが、おそらく肝障害の症状ではなく、肝機能異常を指摘され、精査診断されたものと考えられる。肝型の発症例が最も多いのは8~9歳である。神経型は、早期では6歳例があるが、多くは11歳以降で、肝型に比較して発症年齢は遅い。患者数は少ないが、25歳以降いずれの年齢でも発症しており、50歳での成人発症例も報告されている。すなわち、3歳以降あらゆる年齢で発症すると言える。

欧米の発症年齢と比較すると、日本およびアジアでの発症年齢は、欧米に比べてやや早い⁴⁰⁾。要因として銅を多く含む海産物の摂取など食生活が関与していることも推察されているが、明らかな要因は不明である。

III. 病型と臨床症状

WDの臨床症状は、非常に多彩である。肝障害を呈する場合を肝型、一般検査で肝機能に異常がなく神経・精神症状を呈する場合を神経型、肝機能異常と神経・精神症状を併せ持つ場合を肝神経型と分類されている。その他、血尿、結石、関節炎などを初発症状とする場合もある。Saitoは1965~1977年の医学中央雑誌に載ったすべての症例報告の主治医および154の主要病院にアンケート調査を行い、初発症状とその頻度をまとめている(表2)⁴¹⁾。それぞれの病型の特徴を下記に述べる。

表2 日本人 Wilson 病患者 276 例の初発症状および所見

	%		%		%
肝症状	28	筋硬直	3	骨軟骨	
黄疸	9	情緒不安定	3	関節症状	7
肝腫大	5	他の精神症状	4	歩行障害	3
腹痛	5	マスク様顔貌	3	皮膚症状	
脾腫	5	嚥下障害	2	色素沈着	1
腹水	5	IQ 低下	1	非特異的	
腹満	3	突進現象	1	倦怠感	9
出血(鼻, 歯肉)	3	その他	1	浮腫	8
女性化乳房	1	血液異常		嘔吐・嘔気	6
その他	1	貧血	2	発熱	4
神経・精神症状		溶血	1	食欲不振	1
構音障害	19	その他	1	下痢	1
不器用	18	腎症状・所見			
振戦	13	血尿	2		
よだれ	8	その他	1		
歩行障害	8				
不随運動	4				

注1：主治医によりカルテに記載された初発症状。複数の症状・所見がある場合は、すべて記入。したがって合計は100%以上になっている。

(文献41)より引用)

1. 肝型

要旨

- ・肝障害の病像は様々で、慢性肝炎、急性肝炎、急性肝不全、肝硬変、Coombs 検査陰性の溶血発作や急性腎不全などで発症する(クラス I, レベル B)。
- ・症状としては、黄疸、嘔吐、食欲不振、腹水、肝脾腫、消化管出血などが比較的多い(クラス I, レベル B)。
- ・発症年齢は主に5~35歳であるが、40歳以上で発症する例もある(クラス I, レベル B)。

1) 発症年齢

肝型 WD には、肝機能異常で偶発的に見つかる例と、急性肝不全、溶血発作で見つかる例が存在する。発症年齢の大多数は、5~35歳の間であり¹²⁾、WD で肝硬変を起こしていた最も若い患者は3歳であった⁴²⁾。約3%の患者は40歳代を超えて発症し、肝型も神経型も取りうる⁴³⁾。

2) 臨床症状

肝型 WD の発症様式には、無症候性の肝腫大(脾腫を伴う場合もある)、亜急性または慢性肝炎、急性肝不全(溶血を伴う場合も、伴わない場合もあり)がある。原因不明の肝硬変、門脈圧亢進症、腹水、浮腫、静脈瘤からの出血、また、肝機能障害が原因の思春期遅発、無月経症、血液凝固障害も WD の症状となりうる⁴⁴⁾。症状の発現頻度を表2に示す。

症状の出方は多彩で、家族性をとる傾向にある。年齢が若いほど、肝臓優位な徴候をとる。20歳以降は神経型が優位となることが多い⁴⁴⁾。

(1) 慢性肝炎・肝硬変型

WD の患者は潜行性に肝硬変へと進展している可能性があり、典型的には代償性肝硬変であるが非代償性の場合もある。臨床的な特徴としては、脾腫、腹水などの門脈圧亢進症症状、クモ状血管腫がある。具体的には、食欲不振、嘔吐、黄疸、腹水、浮腫、消化管出血、出血傾向、肝腫大、脾腫大、全身倦怠感を伴い、他の慢性肝疾患と区別がつきがたい。Kayser-Fleischer 輪は WD の診断価値が高いが、肝型の約半数の患者では認められない。また、重篤な肝症状でも神経症状を伴わない場合もある。肝生検による肝内銅含有量測定は診断に有効である¹²⁾(IV. 診断のための検査の項、参照)。

表3 急性肝不全型 Wilson 病の特徴

1. 初診時にはトランスアミナーゼの上昇は中程度(多くの本症患者の急性肝不全ではASTの上昇は100~500 IU/L程度)であり、これで重症度の判別はできない。ASTがALTより高い。
2. 血清セルロプラスミン低値、しかし、血清銅値と尿中銅排泄量は著明に上昇している。
3. 急性血管内溶血を伴うCoombs試験陰性の溶血性貧血
4. 経静脈的ビタミンK投与に反応しない凝固機能障害
5. 急速に進行する腎不全
6. 正常もしくはほぼ正常なアルカリホスファターゼ(典型的には<400 IU/L)
小児は血清アルカリホスファターゼが正常でも、成人に比べて高い。同年齢の小児の基準値と比較する必要がある。
7. 血清尿酸値の低下
8. Kayser-Fleischer 輪。しかし、肝型本症の約半数では認められない。
9. 女性:男性は2:1と女性に多い。

肝硬変の非代償期でも、内科的治療に良く反応する例がある。

(2) 自己免疫性肝炎と紛らわしい所見

WDの10~30歳の患者で、黄疸やトランスアミナーゼ上昇、高 γ グロブリン血症を伴うものは、非特異的に自己抗体の上昇を伴うことがある⁴⁵⁾。非常に稀だが、WDと自己免疫性肝炎の病像が一致する時があり、このような患者は全てWDの検査をする必要がある(IV. 診断のための検査の項、参照)。

(3) 急性肝不全型

WDはしばしばCoombs試験陰性の溶血性貧血や急性腎不全を伴った急性肝不全として発症する。特徴を表3に示す。黄疸の既往のあるWD患者は過去に溶血を起こしていた可能性がある¹²⁾。急性肝不全のため緊急肝移植を行った患者のうちWDは6~12%を占めると報告されている⁴⁶⁾。多くの例では肝硬変は既に存在しており、臨床症状としては急性で急速に進行する肝不全、腎不全として発症し、治療しなければ約95%の致死率である。小児においては肝萎縮の程度も、他の原因による急性肝不全と比較し軽度であることが多く注意を要する⁴⁷⁾。WDによる急性肝不全は若年女性に優位に起こる(男女比1:2)¹¹⁾。過去に一旦治療されていたが何らかの理由で治療中断されていた患者にも急性肝不全は起こり得る⁴⁸⁾。強い黄疸と低ヘモグロビン、低コリンエステラーゼの患者では特にWDが疑われ⁴⁶⁾、また血清トランスアミナーゼはウイルス性の急性肝不全に比して低値をとり、血清アルカリホスファターゼ値も低い傾向にある⁴⁹⁾。しかし、小児では成長による骨型アルカリホスファターゼ高値により血清アルカリホスファターゼ値は健常児でも成人に比べて高値であるため、同年齢の基準値と比較して評価することが必要である。

Kayser-Fleischer輪があればWDとして診断できるが、無いからといって否定はできない。尿中銅排泄、血清銅値は非常に高い(IV. 診断のための検査の項、参照)。血清セルロプラスミン値は低値であることが多いが、セルロプラスミンは急性相蛋白であるため急性肝障害によって増加し、正常値もしくはやや高値を取る可能性がある。

(4) 溶血性貧血型

Coombs試験陰性の溶血性貧血は、WDの初期症状となりうる。しかしながら著明な溶血は一般的に重度の肝症状を伴う。肝細胞の崩壊により、肝臓に蓄積した銅が大量に放出され、溶血をさらに悪化させる。Walsheらは、溶血は220例の内25例(11%)に認められると報告しているが⁵⁰⁾、Saitoらは、283人の日本人症例では急性溶血のみの患者はたった3人であったと報告している⁴¹⁾。急性肝疾患と溶血は妊娠中にも発症する可能性があり、症状はHELLP(Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count)症候群とよく似ている⁵¹⁾。神経症状を呈する患者のうちには、おそらく溶血によると思われる一過性の黄疸の既往を持つ例がある⁵²⁾。溶血発作の間、尿中銅排泄や血清遊離銅値(セルロプラスミン非結合型)は、著明に上昇する。腎臓ではアミノ酸やブドウ糖、尿酸の輸送異常を伴ってFanconi症候群や進行性腎不全が現れる可能性がある。

2. 神経型

要旨

- ・神経症状は言語障害、構音障害、不随意運動などの Parkinson 病様症状(錐体外路症状)として発症する(クラス I, レベル B)。発症年齢は 6~40 歳と幅広いが、多くは 15~20 歳頃である。
- ・精神症状としては、意欲低下、集中力低下、突然の気分変動、性格変化などが初発症状のことがあり、うつ、統合失調症などと誤診される場合がある(クラス I, レベル C)。
- ・進行例では緩徐かつ不明瞭な言語とジストニーによる姿勢異常が目立つ。
- ・神経・精神症状があるが、一般肝機能は正常のものを神経型と分類している。しかし、神経型でも肝臓に銅は蓄積している(クラス I, レベル C)。
- ・神経型では Kayser-Fleischer 輪の検出率は高いが、Kayser-Fleischer 輪が見られない神経型症例もある(陽性率 72~100%)(クラス I, レベル B)。

1) 神経症状

発症年齢は 6~40 歳と幅広いが、大多数は 15~20 歳頃である。初発症状で多いのは言語障害、不随意運動、書字拙劣である。言語障害は発語が緩徐かつ不明瞭となり、音程が単調である。鼻声のこともある。また会話の際に流涎を伴いやすい。不随意運動では動作時または姿勢時の振戦が多く、書字に際して強調される傾向がある。上肢のアテトーゼや舞踏病様運動で発症することもある^{11, 14, 53)}。

進行例で出現する症状としては姿勢運動障害である。代表的には歩行開始時に上肢がゆっくり挙上し、続いて後方へ伸展回内する(dystonic posture)、上肢の回内・回外時に首を瞬時的に振る、動作中に急に下肢屈曲や上肢の後方伸展が起こり、その位置でしばらく強直状態になる(choreoathetosis)、などである。また、姿勢保持障害として易転倒性もみられる。高度な腰部後彎によりお腹を突き出し、口を半開きにして両腕をゆっくり振り、かつ下肢を引きずりながら歩く姿勢は本疾患にかなり特徴的である^{11, 14, 53)}。

てんかん発症を契機に WD と診断される場合もある。長尾らは、15 歳時より強直間代けいれん、眼球上転、ミオクロームス発作を繰り返し、若年性ミオクロニーてんかんと診断され、バルプロ酸を投与されていたが、1 年半後に肝機能異常に注目し WD と診断した症例を報告した。そして、てんかん診療での肝機能異常は、抗てんかん薬の副作用と速断せず、病因論的アプローチが重要であると述べている⁵⁴⁾。

2) 精神症状

肝硬変が進行した肝性脳症としてではなく、WD の脳症状の一部として精神症状が出現する。最も頻度が高いのは集中力低下・注意力減弱、突然の気分変動などによる学業成績低下である。また、病初期には気分が多幸的となり、予期せぬ行動を示す。さらに、こうした症状が顕著になると性格・人格変化に至る。また態度が乱暴となり、嘘偽り・詐欺行為などの反社会的行動を繰り返し、司法の監視下におかれることもある^{53, 55)}。

一方、内因性精神病との鑑別が困難な症状も出現する。本症患者は進行すると錐体外路障害特有の症状として、表情に乏しく、また仮面様顔貌となる。このためうつ病と診断されやすい。また、異常な言動と行動により統合失調症と見誤られる。けいれん発作の出現は予後不良の徴候であり、広範な大脳皮質および皮質下白質病変に起因する。無言無動状態を呈した患者の報告もあり、終末期には失外套症候群に陥る^{53, 55)}。

Dening らは⁵⁵⁾、精神症状を気分障害症候群、行動障害群、統合失調症様・ヒステリー様・人格障害様症候群、認知障害群に分類し、人格変化(26%)、異常行動(25%)、認知機能障害(24%)、抑うつ状態(21%)、易刺激性(18.4%)、攻撃性(14.3%)などの症状が認められ、195 例の本症患者のうち 39 例が WD と診断される前に精神科を受診していたと報告している。日本でも初発症状が精神症状で WD の診断に時間を要した症例が報告されている^{56, 57)}。久米井らは精神症状で発症した 16 歳以上の WD 9 例をまとめ、そのうち 8 例(発症年齢 15~44 歳)は統合失調症様症状、1 例(発症年齢 46 歳)は躁うつ病症状で発症していたと報告している⁵⁷⁾。これらの報告から、何らかの精神症状を呈する 10 歳以上のすべての患者は、本症を鑑別診断する必要があると考えられる。

Kayser-Fleischer 輪は神経型では、他の病型に比べて高頻度に認められる。Kayser-Fleischer 輪が認められた場合、本症である可能性が極めて高いが、神経型でも Kayser-Fleischer 輪が認められるのは 72~100%と報告されており、Kayser

-Fleischer 輪がないことより本症を否定することはできない^{58,59)}。

3. 発症前型

要旨

- ・発症前型とは、家族内検索、偶発の血液検査(トランスアミナーゼ上昇)や眼科検診(Kayser-Fleischer 輪の指摘)を契機として診断に至った、WD に伴う症状がまだ出現していない患者のことである(クラス I, レベル B)。

発症前型とは、WD に伴う臨床症状(肝障害を疑う黄疸や易疲労感、神経症状など)が出現する前に診断された患者のことである^{60,61)}。欧米では、presymptomatic もしくは asymptomatic と表現されている^{11,12,60,61)}。通常は、家族内に WD と診断された患者がおり、その後の家族内検索で診断に至るケースであり、発症前型の大部分を占める。それ以外のケースとしては、感染症罹患時など WD に伴う症状なく行った血液検査で、トランスアミナーゼ(AST/ALT)上昇を偶然に指摘され、それを契機に診断に至る症例もある。血液検査以外では非常に稀なケースであるが、近視の検査など WD に伴う症状なく受けた眼科医の診察で、Kayser-Fleischer 輪を偶然に指摘され、それを契機に診断に至った症例も含む⁶¹⁾。WD は、無治療であれば必ず発症し予後不良な疾患であるが、同時に、早期診断すれば後遺症なく治療可能な数少ない先天性代謝異常症でもある。キレート薬や亜鉛製剤による内科的治療で症候性への進展を予防することが可能なため、発症前型を的確に診断し、発症前に治療を開始することは大変重要である^{62,63)}。それと同時に、無症状の患者やその家族に対する疾患と治療に関する初期説明は、長期的な服薬コンプライアンス、定期受診、病状コントロールの良好なアウトカムを得る上で重要なため、無症状であってもしっかり行う。

4. その他の症状

要旨

- ・血尿・蛋白尿、腎結石、関節炎、心筋症、膵炎、副甲状腺機能低下、ミオパチー、皮膚所見などさまざまな症状が初発症状としてみられることがある。その中では、血尿・蛋白尿などの腎症状が比較的頻度が高い(クラス I, レベル B)。

WD においては、血尿・蛋白尿などの腎症状が比較的高い頻度で見られる⁶⁴⁻⁷⁰⁾。アミノ酸尿をきたす症例もいる。85 例の小児 WD のうち 8% は腎症状が初発症状であった⁷⁰⁾。したがって、原因不明の血尿、蛋白尿では WD を鑑別する必要がある。また、腎尿細管障害により、カルシウムの尿中排泄が増加し、nephrocalcinosis や nephrolithiasis になることもある⁶⁶⁾。

骨および関節障害も WD で比較的好くみられる症状である。欧米の WD に比べて、日本を含むアジア人 WD に多い⁷¹⁻⁷⁴⁾。このような関節障害は、関節内への銅沈着によると考えられている⁷⁵⁾。内分泌症状として、副甲状腺機能低下^{76,77)}、インスリンノーマや肝硬変による低血糖⁷⁸⁾、乳漏症を伴う月経不順、不妊や繰り返す流産^{79,80)}などが初発症状または経過中に現れることがある。

心筋症として心筋肥大、不整脈、冠動脈の動脈硬化などが報告されているが、WD に特異的な所見ではない⁸¹⁾。また、ミオパチー、膵炎などの報告がある^{82,83)}。

WD での眼所見として Kayser-Fleischer 輪があり、診断にも重要な所見であるが、もうひとつの眼症状としては、ひまわり白内障がある。これはレンズに銅が沈着したために生じるもので⁸⁴⁾、未治療の WD 患者の 2~17% に認められる^{85,86)}。

皮膚症状も稀ではない。4~17 歳の本症患者 37 例(13 例は新規患者、24 例はベニシラミンと亜鉛併用患者)の経過中に、26 例(70.3%)は何らかの皮膚症状、5 例(13.5%)は粘膜症状が見られ、皮膚乾燥 17 例(45.9%)、毛根性角化症 4 例(10.8%)、クモ様血管腫 4 例(10.8%)、口唇炎 4 例(10.8%)、爪の白線 7 例(18.9%)などが多く、これらの所見は新規患者に多く認められたと報告されている⁸¹⁾。

IV. 診断のための検査

1. 生化学検査

要旨

- ・血清セルロプラスミン値は、WDの診断に有用である。血清セルロプラスミンが、10 mg/dL以下の高度低下例ではWDが強く疑われ、20 mg/dL未満の例ではWDを鑑別する必要がある。一方血清セルロプラスミンが正常であってもWDを否定することはできない(クラスI, レベルB)。
- ・24時間尿中銅はWDの診断に有用であり、WDが疑われる例では実施すべき検査である。24時間尿中銅はWDの発症者(symptomatic patients)では通常100 µg/24時間以上である。しかしながら40~100 µg/24時間の場合もWDを否定することはできない(クラスI, レベルC)。
- ・血中銅はWD患者において低下する。しかし、急性肝不全型WDなど肝細胞障害の強い例では肝細胞からの血中への流出により血中銅の低下がみられないことが多い。セルロプラスミンと結合していない血中遊離銅(セルロプラスミン非結合銅, µg/dL)は、血中銅(µg/dL)からセルロプラスミン結合銅(3.15×セルロプラスミン mg/dL)を引いた数値で計算される。血中遊離銅はWDでは増加し、診断に有用である(クラスI, レベルB)。
- ・ペニシラミン負荷試験は小児においてWDの診断に有用である。症候性の小児で尿中銅排泄が100 µg/24時間以下の場合、ペニシラミン負荷試験を施行するのが望ましい。成人例におけるペニシラミン負荷試験の方法および診断基準には、まだコンセンサスはない(クラスI, レベルC)。
- ・肝組織内銅含有量の測定はWDのきわめて有用な診断法であり、他の検査法でWDの確定診断のできない例では検査されるべき方法である。肝組織内銅含有量250 µg/g乾重量以上は、WDである可能性が極めて高い。未治療例で肝組織内銅含有量が50 µg/g乾重量未満であればWDをほぼ否定できる(クラスI, レベルB)。

WDはKayser-Fleischer輪と血清セルロプラスミン、尿中銅の測定で診断できる例が多いが、診断困難例も多い。WDの診断に有用な検体検査を示す(表4)。

1) 血清セルロプラスミン

セルロプラスミンは血中の主要な銅の輸送タンパクで、フェロキシダーゼ(ferroxidase)活性を有する急性期タンパクである。血清セルロプラスミンは1分子あたり6つの銅原子を含有するホロセルロプラスミンが大部分であるが、アポセルロプラスミンもごくわずかに存在する。セルロプラスミンは血中銅の運搬の役割を有し、健常人では血中銅の約90%はセルロプラスミンと結合している(図1)。血清セルロプラスミン値は生後6か月までは低く、その後一過性に成人の値より高いレベルになる(30~50 mg/dL)が、その後小児期の早い時期に成人のレベルとなる。血清セルロプラスミン値はWDでは低下しており、その測定はWDの診断に有用である。しかし、ネフローゼ症候群や蛋白漏出性胃腸症など腎臓や消化管からタンパク喪失が高度な場合、吸収不良症候群、蛋白合成能が高度に低下した肝不全例では血清セ

表4 Wilson病の診断に有用な検体検査

血液検査	血清セルロプラスミン 血中銅 血中遊離銅*
尿検査	1日尿中銅
肝組織	肝組織内銅定量
負荷試験	ペニシラミン負荷テスト
遺伝子検査	ATP7B 遺伝子検査

* 血中銅とセルロプラスミンより算出

算出式：遊離銅値(µg/dL) = 血中銅値(µg/dL) - 3.15 × 血中セルロプラスミン値(mg/dL)

ルロプラスミン値は低値を示す。一方、急性炎症ならびに妊娠やエストロゲン投与を受けている人など高エストロゲン状態では血清セルロプラスミンは上昇するため、これらの状態にある WD 患者は偽陰性を示す可能性がある^{11, 12, 31)}。

5~15%の WD 患者では血清セルロプラスミンは、正常~わずかな低下にとどまることが報告されている^{74, 88)}。また、保因者では血清セルロプラスミン値は軽度低値を示すことが多い^{88, 89)}。

血清セルロプラスミンが 10 mg/dL 以下では、その低下をきたす他の疾患がなければ WD の可能性が高い。血清セルロプラスミンが 20 mg/dL 未満の場合も Kayser-Fleischer 輪を伴っていれば WD の可能性が高い。Kayser-Fleischer 輪を伴っていない場合も、血清セルロプラスミンが低値の場合は WD を疑って他の検査を行う必要がある。なお、血清セルロプラスミンを単独で WD のスクリーニングに用いた前向き研究で、2,867 例中 17 例が低値で、うち WD と診断できたのは 1 例のみとの報告もあり⁹⁰⁾、陽性的中率が低いことから本検査はマスキングとしては適切ではない。

2) 血中銅

WD では、血中銅は通常低下している。しかし急性肝不全など高度の肝細胞障害を示す WD では肝細胞からの急激な流出により血中銅は上昇する¹¹⁾。銅は、血中ではセルロプラスミンと結合した状態(セルロプラスミン結合銅)および結合していない遊離銅(セルロプラスミン非結合銅)として存在し、血中銅はその両者を合わせた値として測定される。セルロプラスミン 1 mg には 3.15 μg の銅が結合しているため、血中遊離銅(μg/dL)は「血中銅(μg/dL) - 3.15 × セルロプラスミン(mg/dL)」で計算される^{12, 91, 92)}。WD では通常セルロプラスミンと血中銅の両者が低下しているが、血中遊離銅は上昇しており、診断に有用である。血中遊離銅は健常者では通常 10~15 μg/dL 以下であるのに対し、治療されていない WD では通常 20~25 μg/dL 以上である^{11, 74, 93)}。

血中遊離銅は成因にかかわらず急性肝不全や慢性胆汁うっ滞でも上昇する^{94~96)}。セルロプラスミン非結合銅を診断に用いる上での問題点は、血中銅と血清セルロプラスミンの両方の測定の正確性に依存することである。本測定は薬剤治療のモニタリングにも有用である。WD 治療中で血中遊離銅が 5 μg/dL 以下の場合には治療の長期効果による体内の銅欠乏状態である可能性があり、投薬量の調整などを検討する必要がある¹¹⁾。

3) 尿中銅

24 時間尿中銅の測定は WD の診断に有用であり、また治療のモニタリングにも用いることができる。24 時間尿中銅は血中のセルロプラスミン非結合銅を反映する。随時尿での測定は変動が大きく診断に適切ではない。腎不全患者にはこの検査は適用できない。未治療の症候性 WD 患者における 24 時間尿中銅は、通常 100 μg 以上である^{11, 12, 14)}。しかし小児や未発症の WD など、16~23%の WD では 100 μg/24 時間未満との報告もある^{64, 65, 97)}。小児では尿の銅排泄量が 1.5 μg/kg 体重/24 時間以上では本症が疑われるとの報告もある⁹⁸⁾。健常人での尿中銅は通常 40 μg/24 時間未満のため¹¹⁾、40 μg/24 時間以上は症候のない小児では WD を示唆する値との報告もある¹²⁾。24 時間尿中銅の測定の問題点は、正確な蓄尿と、蓄尿容器への銅のコンタミネーションである。ディスクの蓄尿容器を使用するとコンタミネーションのリスクは少なくなる。しかし尿中銅は活動性の高い肝障害や急性肝不全などの際は 100 μg/24 時間以上に増加することがある⁹⁹⁾。また、保因者では健常人より尿中銅が増加することが多いが、40 μg/24 時間を超えることは少ない^{11, 12, 100)}。

4) ペニシラミン(D-ペニシラミン)負荷試験

ペニシラミン投与後の尿中銅の測定(ペニシラミン負荷試験)は WD の補助診断に有用である。検査開始時に体重にかかわらずペニシラミン 500 mg を服用して蓄尿を開始し、12 時間後にも再度ペニシラミン 500 mg を服用して 24 時間蓄尿して尿中銅を測定する⁹⁴⁾。WD 患者では本試験での尿中銅は通常 1,600 μg/24 時間以上であり、肝機能異常を示す WD と他の肝疾患(自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎など)の鑑別に有用である。しかしながら無症候の WD を診断するには十分ではないとの報告もある¹⁰¹⁾。

この試験は小児でのみ上記の標準的方法が定められている。大人でもこの試験の報告はみられるが、投与量や投与時期がさまざまであり、検査方法と結果の判定基準にはまだコンセンサスはない。

5) 肝組織内銅含有量

肝組織内銅含有量は、WD のもっとも有用な生化学的診断法であり、肝組織内銅含有量が 250 μg/g 乾重量以上であれば WD である確率は極めて高い^{11, 12, 31)}。しかしながら肝組織内銅含有量が 250 μg/g 乾重量以下の WD もみられ、WD の診断基準を、肝組織内銅含有量 70~95 μg/g 乾重量とすれば若干の specificity の低下はあるものの sensitivity を大きく向上させるとの報告もある^{14, 102)}。健常者では 50 μg/g 乾重量を超えることはほとんどない。保因者ではしばしば 50 μg/g

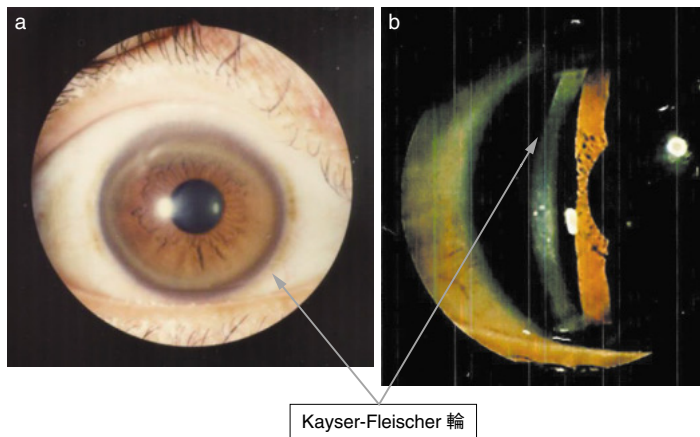


図5 Kayser-Fleischer 輪

a: 角膜周辺が茶褐色に変色している, b: スリットランプでの所見

乾重量を超えるが、250 $\mu\text{g/g}$ 乾重量を超えることはない。一方、長期間続いた胆汁うっ滞や Indian childhood cirrhosis でも 250 $\mu\text{g/g}$ 乾重量を超えることがある¹¹⁾。

組織内銅定量の問題点として、進行した WD では銅の肝内分布が不均一であることであり、特に肝硬変例でサンプリングエラーがおこる可能性が報告されている¹¹⁾。十分量の生検組織があれば検査値はより正確になり、針生検では少なくとも 1~2 cm の長さの組織が必要である¹⁰³⁾。銅定量のための肝生検はディスポの針を用い、銅のコンタミネーションのない容器にいれ、真空オープンで乾燥させるか、または生検後すぐに凍結して凍結状態で分析可能施設・検査センターに提出する。

なお、非代償期の肝硬変や凝固能に障害のある患者では生検が困難である問題点がある。

6) 尿酸

症候性の WD での尿酸は通常低下している。これは尿細管障害による。尿酸の測定は病態解析に意味があるが、診断的意義は低い。

2. Kayser-Fleischer 輪

要旨

- ・ Kayser-Fleischer 輪は WD の診断に有効であるが、診断に必須の所見ではない(クラス I, レベル B)。
- ・ Kayser-Fleischer 輪が認められるのは、神経型 WD 患者で約 90%、肝型・その他の病型患者で約 50% とされている(クラス I, レベル B)。
- ・ 非常にまれではあるが、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、慢性胆汁うっ滞性肝炎などでも Kayser-Fleischer 輪が認められことがある(クラス I, レベル C)。

Kayser-Fleischer 輪は、角膜の周辺(Descemet 膜)がキツネ色(golden-brown)、黄緑色(yellow-green)、青銅色(bronze)などと表現される変化を示す。スリットランプで検出されるが、強い所見があれば肉眼でも見ることができる(図 5)。硫黄銅(sulfur copper)の蓄積による変化と考えられている¹⁰⁴⁾。Kayser-Fleischer 輪は WD に特徴的な所見であるが、全例に認められるわけではない。神経型の 90~100% に認められるとの報告が多いが^{105, 106)}、最近では、神経型患者でも Kayser-Fleischer 輪が認められるのは、72%⁵⁹⁾、73.3%⁵⁸⁾との報告がある。Kayser-Fleischer 輪の出現率が報告により異なるのは、対象患者の年齢、発症から診断までの期間などによるものと考えられる。Kayser-Fleischer 輪が認められる患者の方が、Kayser-Fleischer 輪を認めない患者に比べ、銅の蓄積は強く、脳の画像変化も強い⁵⁹⁾。肝型症例においては約 50% に認められるにすぎない⁹⁷⁾。また、発症前患者においては認められないことが多いが、認められる場合もある^{58, 97)}。Kayser-Fleischer 輪は、本症の治療により、色素の程度は減少し、消失する場合も多い^{14, 40)}。

日本での全国調査では、神経型および肝神経型症例の 54.5% と 57.9% に初発症状として認められている¹⁰⁷⁾。Kayser-Fleischer 輪が認められれば、本症の疑いは極めて高いが、WD にのみ認められる所見ではない。

非常に稀ではあるが、WD 以外でも Kayser-Fleischer 輪は認められることがある。原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、慢性胆汁うっ滞性黄疸、原因不明の肝硬変などの肝疾患で Kayser-Fleischer 輪が報告されている^{108~110)}。

3. 画像検査：神経画像

要旨

- ・CT 所見：被殻、尾状核、淡蒼球、視床などの低吸収域、脳萎縮を認める。ただし神経型でも異常が見られない場合がある(クラス I, レベル B)。
- ・MRI 所見：T2 強調像では被殻、尾状核、淡蒼球、小脳歯状核、視床外側部での左右対称性の高信号が特徴である(クラス I, レベル B)。

CT・MRI 所見に関しては、成書ならびに多くの包括的な臨床研究がなされている^{111~117)}。さらに MR spectroscopy (MRS) や核医学検査に関する治験が集積されつつある。なお本項では「大脳基底核」を「基底核」と略記する。

1) CT 所見

被殻(外側に壊死性囊胞性変化を認めることがある)、尾状核、淡蒼球、視床などが低吸収域を示す(図 6a)。さらに大脳～脳幹にかけて脳室系の拡大を伴う脳萎縮を認める。進行例では大脳白質、小脳に低吸収域を認める(図 6b)。いずれも後述の MRI の方が鋭敏に病変を同定できる。ただし神経型でも異常が見られない場合がある。

2) MRI 所見

最も高頻度に認められる所見として、被殻(特に外側の外包に接した部分)、尾状核、淡蒼球、小脳歯状核(+中小脳脚)、視床外側部での左右対称性の T2 強調像の高信号(病変の程度が強くなると T1 強調像で低信号となる)が重要であり(図 6c)、病理学的には、浮腫、神経細胞脱落・壊死、グリオーシス、囊胞形成に伴う変化と推定される^{111~117)}。そのため、左右対称性の小脳歯状核病変の鑑別診断に WD が含まれる¹¹⁸⁾。約 1/4 の症例で、大脳白質(前頭葉)に左右別々の T2 強調像高信号病変を認め、治療への反応^{119, 120)}、ミオクロヌス¹²¹⁾、けいれん発作¹²²⁾などとの関係が議論されている。拡散強調像、FLAIR では高率に大脳白質病変が同定され¹²³⁾、その約半数で脳梁病変も確認される¹²⁴⁾。

一方、肝性脳症の影響で、両側淡蒼球に T1 強調像の高信号がみられ(5% 前後)、被殻、淡蒼球で銅の蓄積に伴う T2 強調像の低信号がみられる^{111, 112)}。神経変性が進むと大脳、小脳に萎縮性変化がみられる。無治療で経過した期間の長さによるが、半数弱で大脳萎縮が認められる。

脳幹では、赤核、黒質網様部、上丘を除く中脳で T2 強調像の高信号がみられ(図 6d)、face of the giant panda sign と呼ばれる¹²⁵⁾。橋被蓋の高信号は face of miniature panda と呼ばれ、中脳被蓋病変と合わせて double panda sign との名称も用いられる¹²⁶⁾。発生頻度は報告により 20~80% とばらつきが大きい¹¹⁷⁾。定量的解析で中脳萎縮が指摘され、神経症状を呈した患者での中脳径が神経症状を呈さない患者より減少し、SPECT でのドーパミン神経結合率とも相関した¹²⁷⁾。さらに 10% 前後の患者で central pontine myelinolysis (CPM) 様の橋底部病変を認め、中脳病変、嚙下・構音障害との関連が指摘されている¹²⁸⁾。

除銅治療により脳内での銅蓄積が緩和され神経症状も改善すると、基底核での T2 強調像の信号異常が軽減する場合があるが、大脳萎縮は改善しない。治療後、画像異常が増悪する症例もある。発症前の患者での MRI 異常の頻度は 7~42% とばらつきが大きい¹¹⁷⁾。拡散強調像での被殻異常は高率と考えられる¹²³⁾。

3) その他の画像検査

¹H-MRS では^{129, 130)}、大脳皮質・白質、基底核で、N-acetyl aspartate/creatinine (Cr) の低下、myoinositol/Cr、グルタミン酸/Cr の上昇が報告されている。SPECT では頭頂葉、基底核での血流低下が見られる^{131, 132)}。2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose (FDG) PET によりブドウ糖代謝も検討され、神経型の基底核での低下が指摘されている¹³³⁾。近年、MR diffusion tensor imaging による検討も行われている。

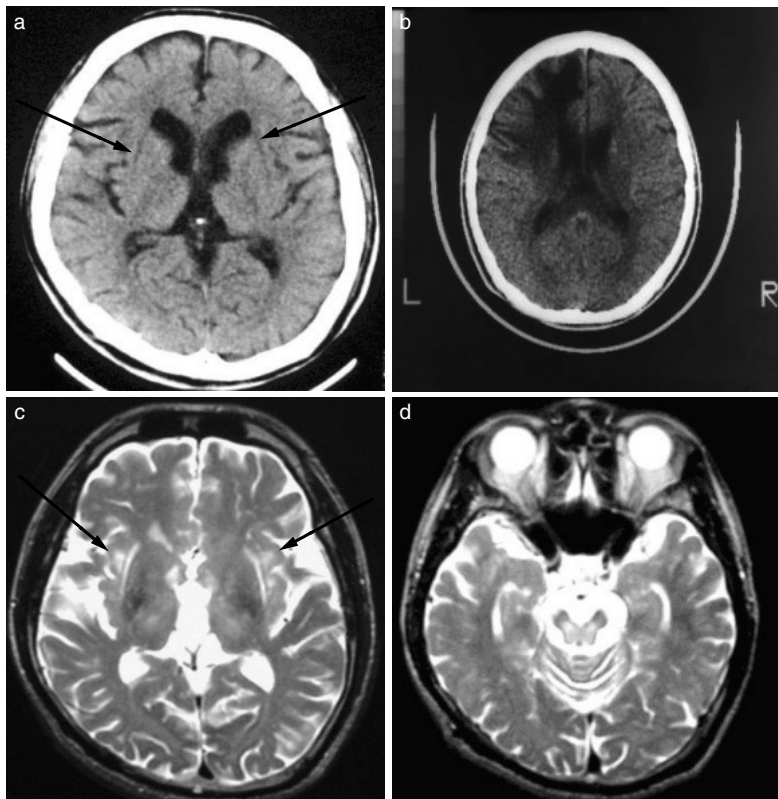


図6 頭部CT・MRI所見

- a: 頭部単純CT, 左右外包(→)に線状低吸収域を認める。
- b: 頭部単純CT, 左前頭葉に広範囲の神経脱落境域を認める。
- c: 大脳MRI軸位T2強調像, 左右対称性に外包に円弧状高信号域(→)を認め、さらに左右視床にも淡い高信号域がみられる。
- d: 中脳MRI軸位T2強調像, 中脳萎縮が強く、全体に淡い高信号を呈する。

4. 画像検査：腹部画像

要旨

・WDに特異的な腹部画像所見はない。脂肪肝や肝硬変など肝臓の組織学的進行度や病理学的所見に応じた画像所見を示す(クラスI, レベルC)。

WDは、初期には脂肪肝、進行すると慢性肝炎様に、さらに進行すると肝硬変となり、肝細胞癌を併発することもある。WDに特異的な腹部画像所見はなく、肝臓の組織学的進行度や病理学的所見に応じた画像所見を示す。脂肪沈着を伴う例ではそれを反映した肝臓の所見(エコーで高輝度、CTでCT値の低下)、肝硬変例では肝硬変に伴う肝臓の変形や脾腫、側副血行路の所見がみられ、また数mmの再生結節が観察されることもある(図7)。しかしながらWDに特異的な所見はない。また、肝細胞癌合併例での肝細胞癌の画像所見は、肝炎ウイルスなど他の原因による肝細胞癌の画像所見と明らかな差異はみられない(図8)^{134, 135)}。

銅は原子量が大きいため、銅沈着により肝臓はCTで高吸収を示す可能性が記載された文献はあり¹³⁶⁾、肝硬変の結節がわずかに高吸収を示す例はある。しかしながらCTで肝臓の高吸収がとらえられる例は稀であり、WDの特徴的所見とはいえない。また銅は強磁性ではないため、MRIでは銅沈着をとらえられない¹³⁷⁾。

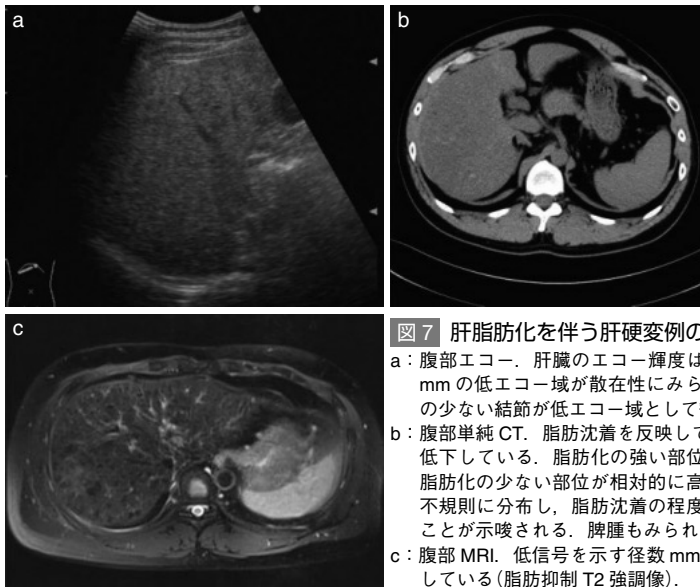


図7 肝脂肪化を伴う肝硬変例の腹部画像

- a: 腹部エコー. 肝臓のエコー輝度は上昇し, 径数 mm の低エコー域が散在性にみられる. 脂肪化の少ない結節が低エコー域として観察される.
- b: 腹部単純 CT. 脂肪沈着を反映して肝の CT 値は低下している. 脂肪化の強い部位が低吸収域, 脂肪化の少ない部位が相対的に高吸収域として不規則に分布し, 脂肪沈着の程度は均一でないことが示唆される. 脾腫もみられる.
- c: 腹部 MRI. 低信号を示す径数 mm の結節が多発している (脂肪抑制 T2 強調像).

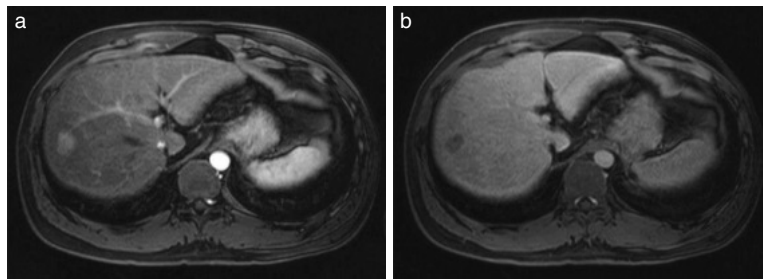


図8 肝細胞癌例の MRI 画像

- a: EOB-MRI 早期相: 明瞭な早期濃染を示す約 2cm の結節がみられる.
- b: EOB-MRI 肝細胞相: 肝細胞相で同部位は造影剤の取り込み低下がみられる.

5. 遺伝子診断

要旨

- ・ *ATP7B* に 2 つの変異が同定されれば, WD と診断できる (クラス I, レベル A).
- ・ *ATP7B* 変異は患者により様々で, 現在 500 以上の変異が報告されている (クラス I, レベル A).
- ・ 日本人患者では, 2333G>T(R778L), 2874delC, 1708-5T>G, 2621C>T, 3809A>G 変異の頻度が高い (クラス I, レベル A).
- ・ *ATP7B* の翻訳領域をすべて解析しても, 十数%の患者では, 変異が同定されない. しかし, その場合でも WD ではないと判断できない (クラス I, レベル A).

1993 年に Menkes 病責任遺伝子が同定された¹³⁸⁻¹⁴⁰) を契機に, 同年 WD 責任遺伝子が同定され, 両疾患共に Copper transporting ATPase であることが判明した¹⁴¹⁻¹⁴⁴). Menkes 病責任遺伝子は *ATP7A*, WD 責任遺伝子は *ATP7B* と称されている. *ATP7B* は染色体 13q14.3 に存在し, ゲノム DNA は 80kb 以上で, 4.3kb の翻訳領域の 21 のエクソンからなり, 1,411 アミノ酸蛋白をコードしている¹⁴¹⁻¹⁴⁴). WD 患者での変異は非常に多彩で, 500 以上の変異が同定されている^{145,146}). アジア人と欧米人では変異は全く異なり, 日本では 2333G>T(R778L)変異が最も多く (20~25%), 2874delC (frame shift, N958TfsX35) (約 20%), 1708-5T>G (splice, exon 5 skipping), 2621C>T(A874V), 3809A>G(N1270S)なども多く

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

報告されている¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾。したがって日本人 WD 患者では、エクソン 5, 8, 11, 13 に変異の頻度が高いといえる。中国、台湾、韓国など東アジアの本症患者も日本と同様の変異が多い^{150, 151)}。一方、欧米、ロシアではエクソン 14 の H1069Q 変異が最も多く(60%以上)、3402delC(A1135QfsX13)、2336G>A(W779X)、2332C>R(778G)、1340delAAAC(Q447LfsX50)などが見られる¹⁵²⁾。遺伝子変異と表現型(臨床症状など)との明らかな関連は認められない。

発端者の遺伝子変異が同定できれば、保因者や同胞の遺伝子診断は容易である。

ATP7B は、ポリモルフィズムも非常に多い^{145, 146)}。遺伝子解析で、新規変異と思われる塩基配列が認められた場合は、ポリモルフィズムかどうか確認する必要がある。

現在、日本では NPO 法人オーファンネットジャパン(e-mail: onj@kazusa.or.jp ; http://onj.jp/)が本症の遺伝子解析を請け負っている。

6. 病理所見

要旨

- ・肝組織所見は多彩である。WD に特異的な所見はない。脂肪変性とウイルス性の肝炎・肝硬変に類似した病変の組み合わせである。
- ・銅の組織化学的染色では、銅蓄積の状態は評価できず、診断には利用できない。

WD の肝組織所見は多彩である。脂肪変性とウイルス性の肝炎・肝硬変に類似した病変の組み合わせである¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾。特有の組織所見がないため、組織所見のみで、WD の病理確定診断をすることはできない^{156, 157)}。同一症例でも部位により、また時期により病像は異なる。WD の肝炎期には、いわゆる「慢性活動性肝炎」と表現される像、門脈域の単核球浸潤と拡大、門脈域周辺肝細胞の軽度の削り取り壊死、小葉構造の乱れ、散在性の単細胞壊死などがみられる(図 9)。これらの組織変化は自己免疫性、薬剤性、ウイルス性いずれの肝炎でも出現しうる。強い脂肪変性(微小空胞変性～大滴性: microvesicular and macrovesicular steatosis)、核糖原、巣状壊死などが目立つ例では非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)や非アルコール性脂肪肝炎(NASH)との鑑別がしばしば問題となる^{158, 159)}(図 10)。肝実質傷害とともに線維化が起こり最終的に肝硬変に至る¹⁶⁰⁾。溶血発作を伴う急性肝不全型、急性肝不全型(fluminant hepatic failure)(注: p.144)の多くは肝硬変を背景に、残存した実質肝細胞の顕著な虚脱・壊死、アポトーシス、ballooning、リンパ球浸潤、クーパー細胞の腫大、胆管増生がみられる(図 11)。初期の場合は、炎症が軽度でほぼ正常に近い minimal change か軽度慢性肝炎を示す¹⁶¹⁻¹⁶⁵⁾。その場合でも、核糖原と microvesicular steatosis は少数みつかるといえる。

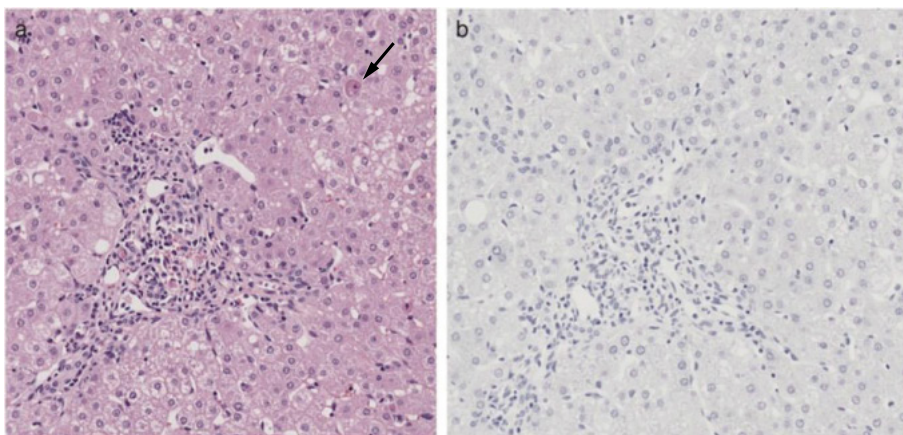


図 9 慢性肝炎様

- a: HE 染色。門脈域に軽度の炎症細胞浸潤を認める。肝細胞のアポトーシス(→)がみられる(200×)。
b: ロダニン染色は陰性である(200×)。生化学的に大量の(>2,000 μg/g)の銅が検出された。このような例でも Timm 染色・オルセイン染色で稀に細胞質が染まることもあるが、本例は完全に陰性であった。組織所見のみで Wilson 病と診断することができない。

通常の組織化学染色で、銅や銅結合蛋白を検出する染色法(ロダニン、ルベアン酸、Timm 染色、オルセイン染色など)が工夫されているが、これらは銅ないし銅(重金属)結合蛋白とチオール基を介した化学反応を利用するので厳密な元素特異性はない¹⁶⁶⁾。ロダニン、オルセインで陽性となる症例は半数を超えない¹⁶⁷⁾。細胞質で蛋白(メタロチオネインなど)と結合した銅は染色されず、進行してリソソームに局在すると始めて顆粒状に陽性となる(図 12)¹⁶⁸⁾。ごく最近、放射光 X 線を用いた極めて高感度で厳密に元素特異的な組織元素イメージングの樹立が試行されている¹⁶⁹⁾。微量組織片で銅の分布と定量を行うことが可能となり、治療効果を客観的に判定するなどへの応用が期待される。

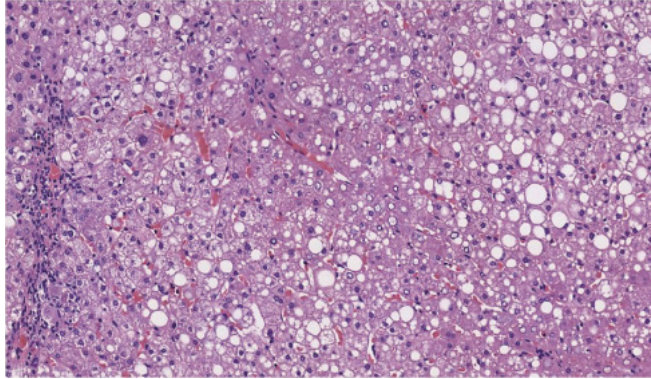


図 10 非アルコール性脂肪肝炎様

門脈域の炎症細胞浸潤，肝細胞脂肪変性(大滴性～微小空胞変性)，核が白く抜けた核糖原が中央に目立つ。巣状壊死 spotty necrosis も出現する(200×)。

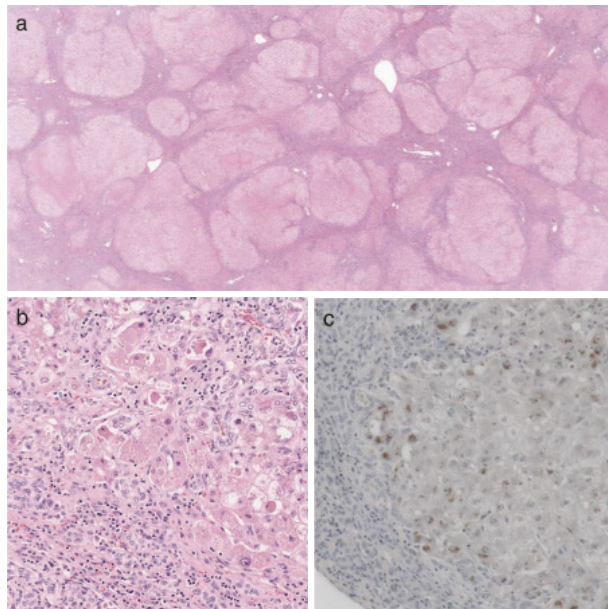


図 11 急性肝不全型 Wilson 病肝組織

溶血発作を伴う急性肝不全型で発症し肝移植で救命された症例の切除肝の組織像。

- a：大小の結節と間質の拡大がみられる肝硬変を背景がみられる(7.3×)。
- b：結節内肝細胞の顕著な壊死・アポトーシスがみられる。間質には線維化，胆管増生，炎症細胞浸潤，髄外造血もみられる(200×)。
- c：探すと 1 個の結節の門脈域周囲にロダニン陽性顆粒を有する肝細胞がみられた(200×)。他の結節にはみられない。この程度でも染まれば他の検査と併せて「Wilson disease, compatible」と病理診断される。銅の染色は極めて検出感度が低い。

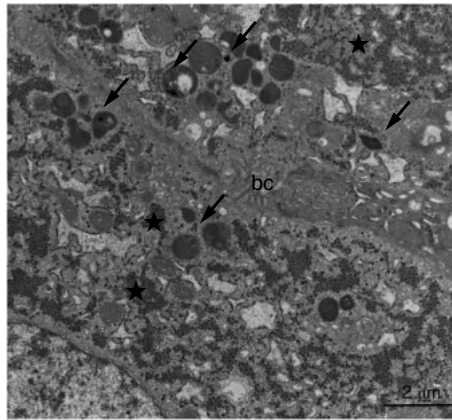


図 12 電子顕微鏡による Wilson 病肝組織
細胆管(bc)、本例はリソソーム内に電子密度の増加した沈着物がみられる(→)。細胞質のグリコーゲンが目立つ(★)。

電子顕微鏡では、比較的早期の脂肪変性が存在する時期の症例の特徴はミトコンドリアの変化で大小不同を示し、マトリックスの電子密度の増加、脂肪空胞や銅と推定される濃い微小顆粒などの封入体が見られる。最も特徴的な変化は、クリスタの先端の拡張を伴うクリスタ間スペースの増加による嚢胞性変化であるとされている¹⁷⁰⁾。後期にはリソソーム中の電子密度の高い沈着が特徴的である(図 12)¹⁷¹⁾。これらの変化は他の代謝性疾患や胆汁うっ滞で出現するため、診断上は補助的なものである。

注：本症英語論文に記載されている“fulminant hepatic failure”は、いわゆる劇症肝不全(肝炎)であるが、厚生労働省科学研究の持田班で、“劇症肝炎、劇症肝不全”は「急性肝不全」とすると定義された。それに準じて、本ガイドラインでは、英語の“fulminant hepatic failure(hepatitis)”を「急性肝不全」と表現した(持田 智ら：肝臓 2011; 52: 393-398.)

V. 遺伝カウンセリング・家族スクリーニング

要旨

WD と診断された患者の一親等の親族は WD のスクリーニング検査を受ける必要がある(クラス I, レベル A)。

WD は常染色体劣性形式で遺伝する。従って WD と診断された患者の同胞は 25% の確率で罹患者、50% の確率で無症候性ヘテロ接合保因者(非罹患者)、25% の確率で変異を持たない非罹患者である。また発端者の両親・子供は少なくともヘテロ接合保因者であり、日本での保因者を 1/100~120 と推定すると^{34,35)}、1/200~240 の確率で罹患者であることになる。WD は治療を行わないと肝病変、もしくは神経病変の合併症により確実に死に至る一方で、急性肝不全発症型以外の病型では内科的治療により通常生命予後を期待できる^{11,12)}。従って WD が診断された場合は早期診断、治療開始を行うために家族内スクリーニングを行うべきである。

発端者の遺伝子変異が明らかであれば、*ATP7B* の変異検索により同胞に対し診断を付けることが最も確実な方法である¹²⁾。遺伝子変異が見つからない、もしくは 1 つしか検出できないが WD であることが確定している症例の家系においては、連鎖解析を行う事により家族が罹患者かヘテロ接合保因者か非罹患者か決定することができる¹²⁾。両親と同胞(うち少なくとも 1 人の罹患者を含む)の検体が連鎖解析を実施するのに必要である。

これらの分子遺伝学的検査を実施できない際には、発端者と同様に黄疸・肝機能異常の病歴、神経学的徴候、Kayser-Fleischer 輪の有無、血液・尿検査、肝生検により診断を行う。無症候で軽度肝機能異常を示す小児において、24 時間銅排泄量の基礎値が 40 μg 以上だった場合、WD の診断感度は 78.9%、特異度は 87.9% であったとの報告がある¹⁷²⁾。へ

テロ接合保因者も、低血清セルロプラスミン、正常上限の尿銅排泄量、ペニシラミンでの尿銅排出増多、肝銅含有量の軽度高値(100~250 µg/g 乾重量)などを呈する事があるので、ヘテロ接合保因者と発症前の罹患者をこれらの生化学的検査を単回行うのみで区別することはしばしば困難である。検査結果が正常値を示した場合もスクリーニング検査は2~5年ごとに行う¹¹⁾。

家族内スクリーニングを開始する年齢に関してコンセンサスは得られていない。WDの多くは5~35歳までに発症するが、中には生後13か月で肝機能異常を呈していた例や¹⁷³⁾、3歳時に肝硬変で発見された例⁴²⁾、5歳で急性肝不全型WDを発症した報告もある¹⁷⁴⁾。早期診断による治療開始が望まれるが、健康新生児の血清銅およびセルロプラスミン値は低値であり、生後6か月の間に徐々に濃度が上昇し2~3歳までにピークに達したのち徐々に健康成人の基準値に低下することが知られ¹⁷⁵⁾、早期の生化学的方法を用いたスクリーニングの評価を困難にしている。罹患者の家族のスクリーニングは1~3歳から行い、罹患者と診断されたら治療を開始することが適当と考えられる^{11, 175)}。さらにWDを罹患した児を持つ両親において、次児妊娠における出生前診断も罹患者の遺伝子変異が確定している際やその家系において連鎖解析が確立している際には可能であるが、WDは早期治療により良い予後が期待できるので、妊娠中絶を目的とした出生前検査については、必要性は乏しいと思われる。

VI. 鑑別診断

1. 肝障害の鑑別

要旨

- ・非典型的な自己免疫性肝炎の成人患者もしくは標準的なステロイド治療に反応しない患者は本症を鑑別すべきである。
- ・非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の症状を呈する患者やNASHの病理像を呈する患者は本症を鑑別すべきである
- ・Coombs陰性血管内溶血、血清トランスアミナーゼの中等度上昇、低アルカリホスファターゼ血症を伴う急性肝不全を呈する患者は本症を鑑別すべきである。
- ・その他、薬物性肝障害、アルコール性肝障害、慢性ウイルス性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ヘモクロマトーシス蛋白関連(HFE)遺伝性ヘモクロマトーシス、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症と診断される患者においても、本症の鑑別診断を行う。

1) 自己免疫性肝炎との鑑別

WDの患者、特に若年患者は、病理像において自己免疫性肝炎と区別がつきにくい^{12, 42~45)}。一見、自己免疫性肝炎にみえる全小児例、自己免疫性肝炎疑い例でステロイド治療に反応の乏しい成人患者は、注意深くWDを鑑別すべきである。WDと自己免疫性肝炎の合併も除外できない可能性がある。

2) 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)との鑑別

WDの病理像はNASHのそれとよく似ており、NASHの診断時には、特にWDは検討されるべき疾患である。また、NASHとWDの併存の可能性もある。

3) 急性肝不全時における鑑別

急性肝不全は、様々な病因で発症する(表5)。急性肝不全症例では、すべてWDを鑑別診断にあげなければならない。B型肝炎とWDの合併例も報告されており、肝炎ウイルスが検出されても、WD鑑別のための検査が必要である。急性肝不全型のWDの特徴は、「III. 病型と臨床症状」の項の表3に示している。

4) その他肝疾患との鑑別

その他、考慮するべき肝機能異常をきたす疾患として肝腫大の有無にかかわらず、以下のものは鑑別すべきである³⁰⁾。表5に示すように、薬物性肝障害、アルコール性肝障害、慢性ウイルス性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ヘモクロマトーシス蛋白関連(HFE)遺伝性ヘモクロマトーシス、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症などがあげられる。

表5 急性肝不全での鑑別疾患

	原因	鑑別法
感染症	B型肝炎ウイルス、EBウイルス、A型肝炎ウイルスなど	ウイルス検索
薬剤性	バルプロ酸、イソニアジド、アセトアミノフェン、抗菌薬など	薬剤投与の確認
中毒	毒キノコ、リン、四塩化炭素など	問診
代謝性	尿素サイクル異常症、シトリン欠損症、ミトコンドリア脳筋症、脂肪酸代謝異常症	血清アンモニア、乳酸、ビルビン酸、尿中有機酸分析
循環障害	肝静脈閉鎖症、心筋症、Budd-Chiari症候群	腹部造影CT
その他	自己免疫性肝炎、Reye症候群、血球貪食症候群	(自己免疫性肝炎)抗核抗体、抗LKM1抗体、(Reye症候群)解熱鎮痛薬服薬 (血球貪食症候群)血清フェリチン、sIL2-R高値

2. 神経症状の鑑別

要旨

・6歳以降のあらゆる年齢、特に思春期から青年期にかけて進行性の認知・行動異常、構音障害、四肢の不随意運動（振戦または舞踏病）、姿勢異常（ジストニー）、けいれんを呈する疾患は全て鑑別の対象になる。

神経型は症状発症から診断までの期間が肝型に比べて長い。Merleらは、WD患者137例中の神経型WD患者55例の発症から診断までの期間の平均は44.4か月（肝型14.4か月）で、1年以内に診断された神経型WDは50%以下で、7年以上たって診断された患者もいたと報告している。診断までに原因不明または他の神経・精神疾患と誤診されており、神経型の鑑別診断は非常に重要である¹⁴⁾。

6歳以降のあらゆる年齢で発症、特に思春期から青年期にかけて進行性の認知・行動異常、構音障害、四肢の不随意運動（振戦または舞踏病）、姿勢異常（ジストニー）、けいれんを呈する疾患が全て鑑別の対象となる。

Huntington病は優性遺伝疾患であるため、陽性の家族歴が掴めれば容易に鑑別できる。劣性遺伝疾患として捻転ジストニー、遺伝性ジストニー（瀬川病など）、有棘赤血球を伴う舞踏病、GMI-ガングリオシドーシス、無セルロプラスミン血症、Niemann-Pick病C型が鑑別上重要であるが、特に無セルロプラスミン血症は金属代謝異常症の観点からも神経型WDの鑑別が一番問題となる。無セルロプラスミン血症は中年以降、顔面・四肢の不随意運動、認知機能低下、貧血、糖尿病などを呈し、大脳基底核ならびに肝臓を中心とする全身臓器に鉄が沈着する疾患である^{166,167)}。本症患者は血清中のセルロプラスミン値が低下ではなく、無（ゼロ値）であり、また肝機能障害を欠く点でWDと鑑別できる。セルロプラスミンの生理機能は鉄分子の酸化代謝であり、本遺伝子の変異によりセルロプラスミンが作られないことで、無セルロプラスミン血症患者では二価鉄が細胞内へ蓄積する。

Niemann-Pick病C型は細胞内コレステロール輸送に関するリソソーム膜タンパクNPC1またはリソソーム分泌タンパクNPC2の遺伝子異常である。乳幼児期に発症するタイプもあるが、若年発症型では6～15歳に失調歩行、学業不振、けいれん、核上性垂直性眼球運動障害、肝脾腫で発症し、16歳以降の成人発症型では、上記に加えてジストニア、精神異常で発症する。本症では血清銅およびセルロプラスミンが低値を示す場合があり、WDと誤診された本症患者が報告されている。診断には、特徴的な眼球運動異常、培養線維芽細胞のフィリピン染色や骨髄中の泡沫細胞の存在でNiemann-Pick病C型を疑い、遺伝子解析で確定診断を行う¹⁷⁸⁾。

3. 精神症状の鑑別

要旨

・うつ病、不安障害、双極性障害、妄想性障害、統合失調症、解離性障害などの症状を呈する疾患は全て鑑別するべきである。

神経型 WD で、精神症状が初発症状として現れる患者も多い。精神症状が初発症状の本症患者では、本症診断までの疾患名として、統合失調症、うつ病、不安障害、双極性障害 (bipolar disorder)、妄想性障害 (paranoid disorder)、解離性障害などと診断されていた^{55-57, 179, 180}。最近でも 22 歳時に精神症状で発症し、統合失調症と診断され、10 年後に WD と診断された症例が報告されている¹⁸¹。肝機能異常を示さない症例も多い。したがって、上記の疾患を疑う症例においては鑑別診断に WD をあげて、血清銅・セルロプラスミン、尿中銅の測定および Kayser-Fleischer 輪有無の検査は必須である。

4. その他の症状の鑑別

要旨

- ・ Kayser-Fleischer 輪が認められた場合は、胆汁性肝硬変や新生児胆汁うっ滞などの胆汁うっ滞性肝疾患を鑑別する必要がある。
- ・ 血尿・蛋白尿では糸球体腎炎、関節症状では種々の慢性関節炎を鑑別する。血清セルロプラスミン・銅、尿中銅排泄の測定、Kayser-Fleischer 輪の有無が鑑別診断に有効である。

Kayser-Fleischer 輪は WD に特徴的所見ではあるが、他疾患でも認められることがある。胆汁性肝硬変や新生児胆汁うっ滞などの胆汁うっ滞性肝疾患が鑑別にあげられる⁶⁴⁻⁶⁸。しかし、これらの疾患は臨床症状や血清銅、血清セルロプラスミン値の測定により比較的容易に鑑別可能である。胆汁性肝硬変においては、血清セルロプラスミン値の著明な低下はみられない⁶⁶。

腎疾患では、血尿・蛋白尿をきたす疾患、すなわち、腎結石、高カルシウム尿および nephrocalcinosis, nephrolithiasis を疑う患者では、本症を鑑別診断にあげて、血清銅・セルロプラスミン及び尿中銅排泄、Kayser-Fleischer 輪を調べるべきである⁶⁶⁻⁷⁰。

慢性関節炎症状を呈する患者でも本症の鑑別は必要である。本症では抗核抗体など自己免疫疾患に特有の所見が見られる場合もあり、慢性関節炎と誤診されていた本症患者も報告されている⁷¹⁻⁷⁴。

原因不明の肥大性心筋症、不整脈も本症を鑑別する必要がある。冠動脈の動脈硬化などが報告されているが、WD に特異的な所見ではない⁸¹。ミオパチー、膵炎などの報告もある^{82, 83}。

VII. 診断のためのスコア表およびフローチャート

表 6⁸² に臨床症状・所見でのスコア表を示す。Ferenci らが提案したスコア表を改定したものである。主な改定点は、血清セルロプラスミン値、尿中銅排泄量、ペニシラミン負荷による尿中銅排泄量など具体的に数値を示したことと補足を加えたことである。臨床の現場でより使用しやすくなったと思われる。ただし、無症状で 4 点では保因者を完全には否定できない(例：保因者でも血清セルロプラスミン値 1 点、尿中銅排泄量 1 点、肝臓銅濃度 1 点、遺伝子解析 1 点の場合がある)

また、図 13 に診断のためのフローチャートを示す。肝機能異常、神経精神症状、その他本症を疑う患者では、Kayser-Fleischer 輪の有無と血清銅、セルロプラスミンおよび 24 時間蓄尿の銅排泄量を調べる。診断が困難な場合、小児ではペニシラミン負荷試験を行う。それでも診断が困難な場合は、ATP7B の遺伝子解析または肝生検による肝銅濃度測定を行う。それぞれに長所と短所があり、どちらを優先するかは、患者の状態で判断する。遺伝子解析は 2 つの変異が同定されればもっとも信頼できる確定診断法である。しかし、臨床的に本症と診断できる患者でも十数%に変異が同定されない。したがって変異が同定されなくても、完全には本症を否定できない。現在、本症の遺伝子解析は NPO 法人オーファンネットジャパン (e-mail: onj@kazusa.or.jp ; http://onj.jp/) が請け負っており、依頼すれば解析してくれるが、結果が判明するまでに約 2 か月を要する。一方、肝生検による肝銅濃度測定は、比較的早く結果が判明する。さらに、肝病変の状態を評価できる。しかし、侵襲が強く、幼児や凝固能異常の患者では、適さない。また、急性肝不全型や重度の肝硬変の本症患者では、肝銅濃度が高くない場合がある。針生検の場合は、検体量が非常に少ないので、所見が肝全体を反映していると判断できない場合もある。

表6 Wilson 病診断のための典型的臨床症状(スコア表)

典型的臨床症状・所見	スコア	補足
Kayser-Fleischer 輪 あり なし	2 0	神経型では約 90% で陽性 肝型では約 50% で陽性
神経症状 高度 中等度 なし	2 1 0	錐体外路障害：歩行障害、構音障害、 Parkinson 病様の不随意運動(振戦など)、 書字拙劣
血清セルロプラスミン 20 mg/dL 以上 10<~<20 mg/dL 10 mg /dL 以下	0 1 2	WD でも低下していない例がまれにある。 保因者はやや低下傾向が多い。
Coombs 陰性溶血性貧血 あり なし	1 0	
尿中銅量 100 μg/日以上 40<~<100 μg/日 40 μg/日以下(基準)	2 1 0	酸処理し金属汚染を除去した蓄尿容器など を使用する。
ペニシラミン負荷尿中銅排泄 1,600 μg/日以上 1,600 μg/日未満	1 0	小児のみに適用できる。
肝銅濃度 250 μg/g 乾重量以上 50<~<250 μg/g 乾重量 50 μg/ g 乾重量(基準値)以下	2 1 -1	本症患者でも急性肝不全型では、肝細胞壊 死のため、針生検では正確に分析できない ことがある
ATP7B 遺伝子解析 両方の染色体で変異同定 1 つの染色体で変異同定 変異同定できず	4 1 0	

4 点以上：Wilson 病の可能性が高い。ただし、無症状で 4 点では保因者を完全には否定できない
(例：保因者でも血清セルロプラスミン値 1 点、尿中銅排泄量 1 点、肝銅濃度 1 点、
遺伝子解析 1 点の場合がある)
2~3 点：Wilson 病の可能性がある(診断にはさらなる検査が必要)
0~1 点：Wilson 病ではない可能性が高い
(文献 182)より引用改変)

VIII. 治療薬・治療法

1. 亜鉛

要旨

- ・亜鉛の経口投与は、腸管での銅の吸収を阻害する。また、肝細胞でもメタロチオネインを誘導し、肝細胞での銅毒性を軽減させる(クラス I, レベル B)。
- ・亜鉛としての用量・用法は、16 歳以上：1 回 50 mg を 1 日 3 回、6~15 歳：1 回 25 mg を 1 日 3 回、1~5 歳：1 回 25 mg を 1 日 2 回、を食前 1 時間以上かつ食後 2 時間以上あけて経口投与する(クラス I, レベル B)。
- ・亜鉛の投与中は、肝機能、血清遊離銅、赤血球数・白血球数等の血算、血清鉄、血清膵酵素、尿中銅を定期的にモニタリングする(クラス I, レベル C)。
- ・最も重要かつ有効な効果指標は、1 日尿中銅排泄量であり、40~100 μg/24 時間を目標とする。10 歳未満または体重

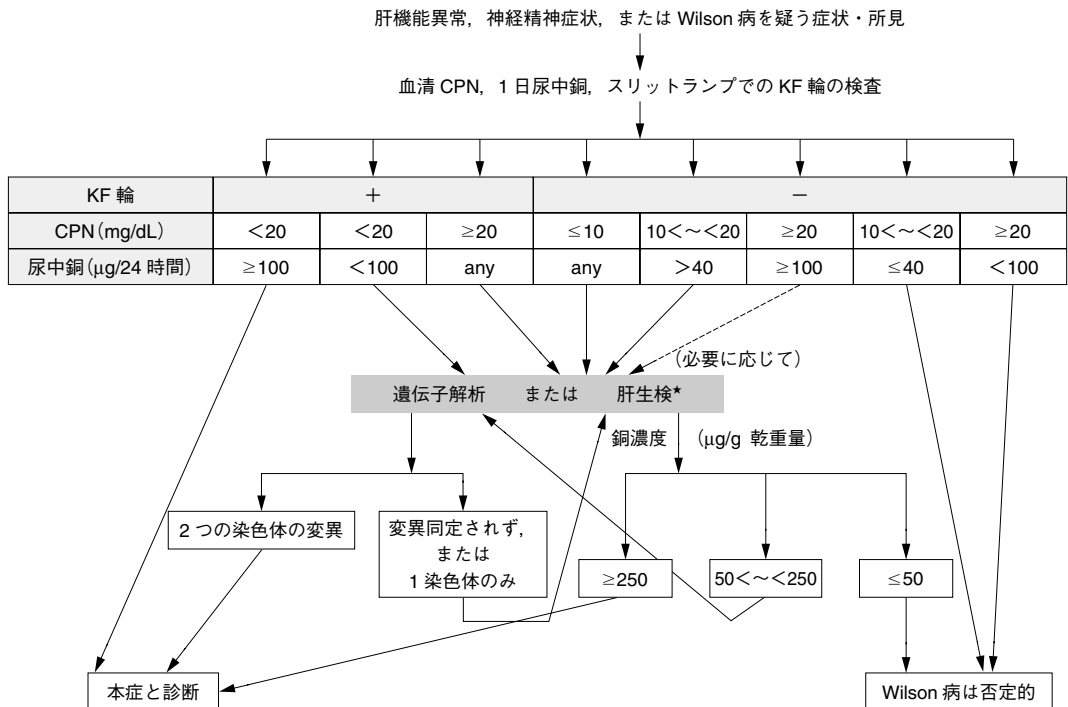


図 13 Wilson 病診断のためのフローチャート

CPN：セルロプラスミン，KF 輪：Kayser-Fleischer 輪，★患者の状況に応じて遺伝子解析または肝生検で確定診断を行う。

遺伝子検査：侵襲は少ないが，結果判定まで時間がかかる。また，十数%の患者では，変異が同定されない。

肝生検：結果は比較的早く得られ，肝病像が把握できる。しかし，侵襲は大きい。幼児や出血傾向のある患者では不適である。

急性肝不全型，重度の肝硬変の本症患者では，肝銅濃度が高くない場合がある。

遺伝子検査，肝銅濃度測定両方の検査を施行しても診断が確定できない場合は，経過観察し再度検討する。

が 30 kg 未満では 1~3 μg/kg/24 時間を目安とする。蓄尿が困難な小児では，0.075 μg/mg クレアチニン未満を目標とする（クラス I，レベル C）。

- ・亜鉛投与過剰の評価は，尿中銅排泄が 20 μg/24 時間以下が続けば，過剰投与と考えて，減量を考慮する（クラス I，レベル C）。

作用機序

亜鉛を WD に対し初めて使用したのは，1960 年代のオランダの Schouwink である¹⁸³。亜鉛の作用機序は，ペニシラミンやトリエンチンといったキレート薬とは全く異なる。亜鉛を服薬すると，腸管細胞に金属キレート蛋白であるメタロチオネインが誘導される。メタロチオネインは金属の中でも銅と有意に結合するため，消化管に食物の成分として入ってきた銅は，腸管細胞のメタロチオネインと結合しトラップされる。メタロチオネインと結合した銅は，腸管細胞の脱落（通常は 6 日前後）とともに便中へ排泄される。つまり，亜鉛は腸管から銅の吸収を阻害することにより治療効果を示す^{184~186}。亜鉛は同様に肝細胞でもメタロチオネインを誘導し，肝細胞への銅毒性を軽減させる効果があるため，肝機能の改善は比較的早くから認められる^{187~189}。

投与方法

亜鉛製剤には，硫酸亜鉛，酢酸亜鉛，グルコン酸亜鉛があるが，日本では 2008 年から酢酸亜鉛製剤が WD に保険適応となっている。亜鉛製剤の用量・用法の目安は，16 歳以上：亜鉛として 1 回 50 mg を 1 日 3 回，6~15 歳：1 回 25 mg を 1 日 3 回，1~5 歳：1 回 25 mg を 1 日 2 回で経口投与する。年齢・症状に応じて適宜増減するが，最大投与量は 1 日 250 mg（1 回 50 mg を 1 日 5 回投与）とする。6 歳以上は 1 日量を 3 回に分けて投与するのが原則であるが，服薬コ

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

ンプライアンスが悪い時には、1日量を2回に分けて投与する方法もある。注意すべき点は、いずれの場合も、食前1時間以上かつ食後2時間以上あけて投与することである。亜鉛製剤の投与中は厳密な銅制限食は原則不要とされており⁶⁰⁾、日本からの報告でも銅制限なしで良好な結果を得ている¹⁸⁹⁾。ただし、銅が過剰に含まれている食物の摂取は控えるべきで、特に治療開始1年間は控えることが推奨されている^{11,12)}。

亜鉛製剤の使用方法としては、亜鉛単剤又はキレート薬との併用の2通りある。どちらを選択するかは、病状や病型により判断する必要がある(IX. 病型による治療法参照)。効果の判定方法や副作用は、亜鉛単剤かキレート薬との併用かで一部異なるため、本項では亜鉛単剤治療においてのみ以下に述べる。

効果判定

効果判定方法としては、臨床症状の改善はもちろんのこと、血液検査で肝機能(AST/ALT、 γ -GTP、T/D-Bil、PTなど)、血清遊離銅(血清銅-3.15×血清セロプラスミン)を、尿検査で尿中銅を測定する。肝機能、特にAST/ALTの改善は早く、治療開始2週間頃から認め、4~12か月で基準値もしくは目標の維持値に達する^{60,189)}。肝機能の具体的な目標値を記したものはないが、AST/ALTが50 IU/L未満を目標とし、それ以上が続くようであれば、亜鉛製剤の増量やキレート薬の併用を考慮する。血清遊離銅は10 μ g/dL未満を目標とし、25 μ g/dLを超えないようにする^{60,190)}。血液検査を実施する間隔に明確な基準はないが、亜鉛導入当初は2~4週間隔で行い、改善を認めれば4~12週間隔とし、維持期になれば年に2~4回行うことが望ましい^{60,189)}。尿中銅排泄量は、全身の銅蓄積量を反映し、侵襲性がない検査であるため、亜鉛単剤治療中の効果指標として最も重要である。正確な尿中銅を測定するには24時間蓄尿することが望ましい。尿中銅排泄量を100 μ g/24時間未満(成人基準値は20~50 μ g/24時間)に維持することを目標とする^{12,60,190)}。10歳未満や体重30 kg未満の年少児では、尿中銅排泄量を体重換算した値が提案されており、1~3 μ g/kg/24時間を目標とする¹⁸⁹⁾。随時尿中銅を尿中クレアチニンで補正した値(随時尿中銅 [μ g/dL]/随時尿中クレアチニン [mg/dL])も効果判定に用いられており、0.075 μ g/mgクレアチニン未満を目標とする¹⁹⁰⁾。随時尿中銅で評価する時に注意する点は、①尿中銅排泄には日内変動があるため誤差が出やすい、②小児、特に年少児は成人に比べ比較的高くなりやすい、の2点があげられる。治療薬の増量や減量を考慮する時には、蓄尿し24時間尿中銅排泄量を測定することが望ましい。具体的には、半年から1年に1回は蓄尿し24時間尿中銅排泄量を測定、それ以外は外来受診時に随時尿中銅を測定することが望ましい。尚、尿中銅を測定する時は、キレート薬による治療中と異なり、亜鉛単剤であれば内服を中断する必要はない⁶⁰⁾。

有害事象

亜鉛の有害事象としては、吐気や下痢などの消化器症状、血清膵酵素(膵 amylase, lipase)上昇、血球減少などがあげられるがいずれも軽微なことが多く、服薬中止になることはほとんどない^{12,60,189~193)}。服薬開始当初は吐気が起こることが多いが、そのほとんどは服薬を継続するに従い自然に消失する。食前空腹時の服薬で吐気が起こりやすいため、症状が強い時は食後2時間に変更すると改善を認めることがある。血清膵酵素の上昇は、上腹部・背部痛や膵臓の画像変化などを伴うことは稀で、いわゆる急性膵炎ではなく、特に症状がなければそのまま経過をみて良い。最も注意が必要な副作用は、亜鉛の効果が強すぎて銅欠乏を起こすことである。銅が欠乏すると、まず初めに血清鉄の低下と鉄欠乏性貧血が起こるため、血清鉄とHbの値に注意する。最近では、銅欠乏による神経症の報告もある¹⁹²⁾。また、尿中銅排泄量が20 μ g/24時間(年少児は1 μ g/kg/24時間)未満が続く場合は、亜鉛製剤の減量を考慮する^{60,189)}。以上より、亜鉛の効果判定項目以外に副作用のモニタリングとして、血算、血清鉄、血清膵酵素の定期的な血液検査が必要である⁶⁰⁾。亜鉛製剤はキレート薬に比べ副作用が少なく安全性が高いのが最大の利点である。適切な用量・用法に従い定期的に副作用の確認を行えば、長期にわたり服薬継続が可能な薬剤であると考えられている^{12,60,190,191)}。

2. トリエンチン(trientine, triethylene tetramine dihydrochloride, トリエンチン塩酸塩)

要旨

- ・キレート薬で、蓄積した体内銅と結合して、尿に排泄させる作用がある(クラスI, レベルB)。
- ・初期治療として成人は1,500~2,500 mg/日、小児は30~50 mg/kg/日を分3で投与する。維持期は成人750~1,500 mg/日、小児は15~30 mg/kg/日を分3ないし分2で空腹時に投与する(クラスI, レベルB)。
- ・有害事象は少なく、まれに貧血、血小板減少等が報告されている。

作用機序

トリエンチンは、トリエン(trien)とも称され、保険診療上は、ペニシラミン不耐性WDが適応である。初めての使用はペニシラミンにて腎障害を来した患者で¹⁹³⁾、ペニシラミンで治療不能であった患者の治療効果も良好である^{193,194)}。そのため近年は、その副作用の少なさから第一選択薬とされることもある¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾。トリエンチンは銅イオンと1対1で錯体を形成する。腸管での吸収は6~18%で、吸収されたトリエンチンは、肝臓や腎臓でアセチルトリエンチンとなり、体内の銅と結合して尿中に排泄される。尿中排泄のピークは服用後2~4時間で、6時間までに大部分が排泄される。少量であるが、亜鉛および鉄の尿中排泄も増加する¹⁹⁹⁾。近年、亜鉛単独療法が行なわれることもあるが、症候性の症例には本剤やペニシラミンのようなキレート薬が必要である²⁰⁰⁾。

トリエンチン 1.2 g 投与とペニシラミン 0.5 g 投与での除銅効果に関する比較では、初期治療としてはトリエンチンの方がより除銅効果が強かった。しかし、ペニシラミン投与 1 年後の群ではペニシラミンの方がトリエンチンに比べて除銅効果が優れていたと報告されている²⁰¹⁾。

投与方法

一般的に、初期量は 1,500~2,500 mg/日、維持量は 750~1,500 mg/日を分 2~4 で、空腹時(食前 1 時間以前、かつ食後 2 時間以降)に内服する。小児は初期治療として 30~50 mg/kg/日、維持治療として 15~30 mg/kg/日に内服する(初期量・維持量については、p.163 表 11；注 2 参照)。患者の状態により調節する^{11,196)}。神経症状を有する WD 患者をペニシラミンにより治療すると神経症状の増悪の頻度が非常に高い^{11,14,202)}。トリエンチンでも神経症状の一時悪化は起こることがあるが、頻度は低い。そのため神経症状が主体の患者では本剤または亜鉛が第一選択として推奨されている^{199,203)}。使用上の注意として、停留による食道炎誘発の可能性があるので多めの水で服用すること、小児でカプセルが飲めない場合はオブラートやゼリーに包み服用することなどがあげられている。水に溶かして服用すると粘膜炎をきたす恐れがある。

効果判定

維持期は、尿中銅排泄が 50~150 $\mu\text{g}/24$ 時間でコントロール良好と判断する。血清遊離銅が 25 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下で維持することも効果判定の目安になる。遊離銅が 25 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上や尿中銅排泄が 150 $\mu\text{g}/24$ 時間以上では、投与量が不足していると考えられる。怠薬がないことを確認して、増量する。一方、貧血や白血球減少、肝臓への鉄沈着による肝機能異常、尿中銅排泄が 50 $\mu\text{g}/24$ 時間以下が続く場合は、過剰投与の可能性があり、減量する^{12,204,205)}。

有害事象

ペニシラミンに比較して、有害事象の発症は明らかに少ない。まれに貧血、血小板減少、蛋白尿、胃痛、口腔内潰瘍、皮膚炎などが報告されている^{11,12,196)}。

3. ペニシラミン(D-penicillamine)

要旨

- ・除銅効果が強いキレート薬である。
- ・投与方法は、成人でも少量(250~500 mg/日)から開始し、4~7 日毎に増量し、初期量を 1,000~1,500 mg/日程度にする。維持量は 750~1,000 mg/日で、必ず空腹時(食前 1 時間以前、かつ食後 2 時間以降)に服用しなければならない。小児では初期量を 20~30 mg/kg/日、維持量を 15~20 mg/kg/日とする。分 3 または分 2 で投与する(クラス II, レベル B)。
- ・約 30% に有害事象が出現する。早期には発熱、発疹、血球減少、蛋白尿があり、後期には、腎障害、全身性エリテマトーデス様症状、筋障害などがある。有害事象出現時は、トリエンチンや亜鉛製剤に変更する(クラス II, レベル B)。
- ・神経型では、治療開始初期に一過性神経症状の悪化が出現することがある。

作用機序

ペニシラミンはペニシリンを加水分解することにより得られる重金属拮抗薬である。メルカプト基を有するため銅、水銀、亜鉛や鉛などの重金属と可溶性キレート錯体を生成してそれらの尿中への排泄を促す。またペニシラミンはメタロチオネインの産生を誘導し、遊離銅の毒性から細胞を保護する¹¹⁾。ペニシラミンは WD に対する効果的経口薬として、1956 年に開発された²⁰⁶⁾。それまでは British anti-Lewisite (BAL) による筋肉注射での不十分な治療のみであった。キ

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

レート効果は強く、症状を有する患者には現在でも保険診療上第一選択とされている。

ペニシラミン開始2～6か月後から効果が出始めることが多い¹¹⁾。ペニシラミンの治療効果は十分に証明されており、重篤な肝障害からも回復することが多い¹⁹⁶⁾。早期に診断してペニシラミンによる治療を開始して継続可能であれば予後は極めて良好である。治療の継続は必須であり、治療の中断は不幸な転帰をとる^{48, 207)}。妊娠中でも必ず服用を継続する必要がある、治療の中断は肝不全を招くこともある²⁰⁸⁾。

投与方法

少量から開始が安全で、成人でも250～500 mg/日程度から開始して4～7日ごとに増量し、初期量を1,000～1,500 mg/日程度とする¹¹⁾。維持量は750～1,000 mg/日程度となることが多いが個人差がある。小児では、初期量20～30 mg/kg/日、維持量は15～20 mg/kg/日とする(初期量・維持量については、p.163 表11；注2参照)。食物中の金属と結合すると吸収されないため必ず空腹時に内服する。食前1時間以前かつ食後2時間以降または眠前が適当な時間である。ペニシラミン開始後には血中セルロプラスミン濃度は低下する。

ペニシラミンには抗ピロドキシン作用があるためビタミンB₆を併用する。

有害事象

ペニシラミンは非常に有効な薬剤であるが約30%に有害事象が出現する。早期の有害事象には発熱、発疹、血球減少や蛋白尿がある。有害事象出現時にステロイドを併用したりしたこともあったが、現在では他の有効な薬剤が存在するためそれらへの変更を行う。後期の有害事象に腎障害、全身性エリテマトーデス(SLE)様症状、皮疹、筋障害等がある。治療開始数年後に有害事象が発症する場合もある^{194, 209, 210)}。また、多くの有害事象はペニシラミン中止で改善するが、蛇行性穿孔性弾力線維症、SLE、増殖性天疱瘡は、ペニシラミン治療を中止しても改善しない場合もある^{209, 210)}。ペニシラミンは免疫抑制作用も有している。

また、神経症状が主体の患者では治療開始後に神経症状が増悪する頻度が高い^{202, 211)}。そのため神経症状が主体の患者では亜鉛製剤やトリエンチンが推奨される^{11, 13)}。しかし、最近ペニシラミンでも神経症状の増悪は少ないとの報告もある¹⁹⁸⁾。

近年亜鉛単独療法が行なわれることもあるが、症候性の症例にはキレート薬が望ましい²⁰⁰⁾。

本剤の長期過剰投与により、銅欠乏が生じ、鉄芽球性貧血や肝鉄過剰症を発症することがある。

4. 血液浄化療法

要旨

- ・急性肝炎、肝性昏睡の緊急対応として、血液透析や人工肝補助療法が行われる(クラスII, レベルC)。
- ・いくつかのスコアリングシステムがあり、それらを用いて、血液透析の適応を決めることができる(クラスII, レベルC)。
- ・基本的には、肝移植までの応急処置として考える。

WD患者の急性肝不全患者の救命のためには肝移植治療が必要となることがある。Nazer等は移植治療をしない場合の予後予測のためのスコアリングシステムを提唱した。血清ビリルビン、AST、プロトロンビン時間の因子からなるスコア7点以上の患者では生存がなかった²¹²⁾。その後、白血球数、血清アルブミン値の要素が加わった現行のスコアリングシステムは、当初、小児用として提唱されたが²¹³⁾(表7)、成人においても有用性が確認され²¹⁴⁾、総スコア11点以上では救命のために肝移植が必要とされている。また、Lu等は血清ビリルビン、プロトロンビン時間、アンモニアの因子からなるLiver Injury Unit(LIU)スコア=3.507×血清総ビリルビンピーク値+45.51×PT-INRピーク値+0.254×血清アンモニアピーク値を提唱した。LIUスコア370以上では死亡のリスクが高く、209未満は低リスクであるとした²¹⁵⁾。日本では2008年厚生労働省「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班「劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン」スコアリングがある²¹⁶⁾(表8)。

WDだけでなく急性肝不全に対して多くの人工肝補助療法が行われ、高い覚醒率をあげているが、生存率改善への寄与に関しては証明されていない。よって、人工肝補助療法はドナーが出現するまで、移植治療の準備が整うまで、あるいはレシピエントが移植を受けられる状態に回復させる目的で行われる。

肝性昏睡状態からの覚醒のために血液浄化療法が積極的に行われている。この方法の目的は血中に溶解している毒性

表7 改訂版 King's score : Wilson 病による急性肝不全の予後予測スコアリングシステム

	0	1	2	3	4
血清ビリルビン(mg/dL)	0~5.8	5.9~8.8	8.9~11.7	11.8~17.6	>17.6
AST(IU/L)*	0~100	101~150	151~300	301~400	>401
PT-INR**	0~1.29	1.3~1.6	1.7~1.9	2.0~2.4	>2.4
WBC($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0~6.7	6.8~8.3	8.4~10.3	10.4~15.3	>15.4
血清アルブミン(g/dL)	>4.5	3.4~4.4	2.5~3.3	2.1~2.4	<2.0

* : AST 値は正常上限値が 20 IU/L の場合

** : Prothrombin time-international normalized ratio

総スコアが 11 点以上の場合は救命のため肝移植を要す。11 でも稀に血液浄化治療で改善例が報告されている。

10 以下の場合、内科的治療で救命しうる。

(文献 213) より引用)

表8 2008 年厚生労働省「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班」

「劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン」スコアリング

	0	1	2
発症から昏睡までの日数(日)	0~5	6~10	>11
PT%	>20.1	5.1~20.0	<5.0
総ビリルビン(mg/dL)	<10	10~15	>15
直接/総ビリルビン濃度比	>0.7	0.5~0.69	<0.5
血小板数(万/mm ³)	>10.1	5.1~10.0	<5.0
肝萎縮	なし	あり	

総スコアが 5 点以上の場合は死亡予測とする。

(文献 216) より引用)

物質とアルブミンに結合している毒性物質を除去することである。前者として濾過量・透析液流量を大幅に増量した血液濾過透析法(hemodiafiltration : HDF)があり、後者としてはアルブミン透析がある。日本では凝固因子等の補充も兼ねた血漿交換(plasma exchange : PE)に、新鮮凍結血漿の大量輸注に伴う電解質異常の是正および脳症の原因となる低分子量物質の除去が可能な持続的血液濾過透析療法(continuous hemodiafiltration : CHDF)を併用する PE+HDF が広く行われて、すぐれた覚醒効果をあげている²¹⁶⁾。アルブミン透析には Single-pass albumin dialysis (SPAD)、Continuous albumin purification system (CAPS)、Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) があり、海外では MARS の有用性が報告されている^{217, 218)}。ビリルビンなどのアルブミン結合性毒素、銅の除去効果に優れ、肝不全患者を安定化させ、移植までの期間を延長させる。これらの血液浄化療法は銅による尿細管障害を防ぐことにも寄与している。

5. 肝移植

要旨

- ・急性肝不全を呈する WD は、早急に肝移植が可能な施設と連携を取って肝移植の準備を行う。非代償性肝硬変を呈する患者は、肝移植適応を検討して、準備する
- ・生体肝移植のドナーは、両親(heterozygote)でも特に問題とはならない(クラス II, レベル C)。
- ・神経型患者への肝移植の効果に関しては、一定の見解が得られていない。
- ・肝移植後は、WD の治療は不用である(クラス II, レベル B)。

1) 小児科の立場から

WD の予後は銅キレート薬や亜鉛製剤の導入により著しく改善した。しかし、突然の黄疸(溶血と胆汁うっ滞)、貧血、および意識障害(肝性脳症)で発症する急性肝不全型(acute liver failure)もしくは劇症型 WD (fulminant WD)、劇症肝

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

炎型 WD (Wilsonian fulminant hepatitis : WFH) [本ガイドラインでは急性肝不全に統一；p.144 参照]、内科的治療に抵抗する慢性肝不全など肝移植以外では救命が不可能な例も少なくない。日本における肝移植はまだ脳死肝移植が少なく、生体肝移植が普及している。日本における WD に対する肝移植の歴史は浅く、1994 年頃から始まった。

(1) 日本における WD の肝移植

海外では 1985 年ころから急性肝不全例や慢性肝不全例の WD に対して脳死肝移植がはじまり、1989 年に Starzl らは 11 歳の男児に対する肝移植の成功例を報告し²¹⁹⁾、その後 WD に対する肝移植が普及した²²⁰⁾。日本では 1995 年に長坂ら²²¹⁾、小松ら²²²⁾がそれぞれ生体肝移植による急性肝不全型の救命例を報告し、その後、WD に対する肝移植例が増加した²²³⁾。

2011 年に発行された日本肝移植研究会の肝移植症例登録によれば²²³⁾、日本では 2010 年末までに脳死肝移植は 98 例、生体肝移植は 6,097 例に行われている。WD は脳死肝移植の中で 4 例(4.1%)、生体肝移植は 109 例(1.8%)である。WD は代謝性肝疾患の中では最も肝移植を受ける機会が多い疾患である。年齢的には生体肝移植を受けた 109 例うち、18 歳以上は 50 例であり、小児のみならず成人に対しても肝移植の適応が拡大した²²³⁾。

(2) WD の肝移植適応

死体肝移植が普及している海外では WD の肝移植の適応としては、Schilsky ら²²⁴⁾は、①急性肝不全型、②進行性・持続肝不全、③キレート薬のコンプライアンスが悪く肝不全に陥った例、④門脈圧亢進による再発性の消化管出血、⑤著明な肝不全はないが、難治性の神経合併症を有する例、の 5 項目をあげており、55 例に肝移植を行い、難治性の神経合併症以外では良好な成績が得られたとしている。⑤に関しては後述するが移植適応に関しては議論が多い。

WD の移植適応基準に関してイギリスの King's College 病院からの報告がある²¹³⁾。移植例を統計学的に検討し、血清ビリルビン値、プロトロンビン時間(INR)、血清 AST 値、白血球数、血清アルブミン値の 5 項目が予後良好例と不良例(死亡例あるいは移植例)に有意差があり、これを組み合わせた New Wilson Index for Mortality (改訂版 King's score)を報告した(表 7)。この新しい Index では感受性は 93%、特異性は 98%、positive predictive value は 93%と改善している²¹³⁾。重要な点は、スコアが 12 点以上では肝移植以外に救命例は存在せず、10 点以下では全例が内科的治療により救命されたことである²¹³⁾。この Index は意識障害の伴わない急性肝不全を呈する WD に対して肝移植の適応を決定するためには有用と考えられる。

意識障害を伴う急性肝不全型は非代償性肝硬変を基盤とする急性肝不全であり、通常の急性肝不全を対象とした移植適応基準では必ずしも有用ではない²⁾。この点に関して肝移植が行われた急性肝不全型の報告例における肝組織所見の解析では、いずれも完成された肝硬変であり急性肝不全型は肝予備能が少ない進行した肝病変を基盤にした急性肝不全と考えられるので、内科的治療では救命が困難と考えられる²²⁵⁾。

(3) WD に対する肝移植の問題点

診断の難しさ(とくに急性肝不全型に関して)：WD の診断は、家族歴、血清セルロプラスミン値、肝組織中の銅含有量、Kayser-Fleischer 輪、ペニシラミン負荷による 24 時間銅排泄量の増加、Coombs 陰性の溶血、遺伝子検索、の組み合わせで診断される。しかし、急性肝不全型は若年者に多く Kayser-Fleischer 輪が存在しない例がある、セルロプラスミンは急性炎症蛋白であり、急性肝不全型では比較的増加している例がある、自己抗体陽性例がみられ、その際は急性肝不全で発症する自己免疫性肝炎との鑑別が必要、凝固異常があるため通常の肝生検は行えない、トランスアミナーゼ正常例がある、腎不全を合併する例がある、などの理由から急性肝不全型の診断は必ずしも容易ではない。

肝移植の問題点(肝移植後の銅代謝)：WD は常染色体劣性遺伝形式をとるので、生体肝移植において、両親がドナーになる際、グラフト肝はヘテロ遺伝子異常を有することになる。この点に関して Asonuma ら²²⁶⁾は 11 例の WD(急性肝不全型 9 例、末期肝不全 2 例)に対して血縁者(ヘテロ遺伝子保有者)から生体肝移植をしたが、短期的には肝移植後に WD の再発はなかったと報告している。また Wang ら²²⁷⁾は 22 例の WD に対する生体肝移植の成績を報告しているが、移植後に銅キレート薬を使用せずに移植 1 か月で全例血清セルロプラスミン値は正常化し、尿中銅排泄量は 6 か月以内に正常化した。また Kayser-Fleischer 輪は 16 例で完全に消失し、5 例では部分的に消失したと報告している。

一方、Bellary らは脳死肝移植の WD 患者の体内銅代謝を検討し、その動態は正常にならず、ヘテロ保因者とはほぼ同様であると報告している²²⁰⁾。この点に関して Komatsu らは 2 例の急性肝不全型を対象にして肝移植後にキレート薬を投与せずに銅代謝を検討したが、血清セルロプラスミン値、血清銅は基準値下限であり、尿中銅排泄量は著明な減少を

みたが、正常化しなかった²²⁵⁾。またヘテロ遺伝子を有するグラフト肝の銅含有量は 250 μg/g 乾重量以下であったが、ヘテロ保因者のレベルであった²²⁵⁾。このようにヘテロ保因者がドナーになる生体肝移植は銅代謝の面からは完全に正常にならないと考えられる。今後も生体肝移植における銅代謝に関しては検討しなければならないが、現時点では神経合併症がない場合は移植後にキレート薬を使用しなくとも臨床的には問題ないと考えられる。

神経型 WD に対する肝移植：神経型 WD に対する肝移植に関しては移植後に神経症状が改善したとする報告と、改善しなかったとする報告がある²²⁷⁻²²⁹⁾。最近、Wang らは²²⁷⁾神経症状を有する WD 9 例に生体肝移植を行っているが、手術期の合併症で死亡した 1 例を除く 8 例全例に神経症状の改善が得られたとしている。数少ない欧米の報告をまとめると、移植後の神経学的予後はまちまちであり、一般的に神経症状を有する例の移植後の成績は不良である。また肝移植後の神経症状の回復は遅延し、精神症状の著明な改善は望めないと考えられる。神経・精神症状を有する精神 WD の移植後の予後に関しては、さらに慎重に考慮する必要がある。また神経・精神症状を伴う例では移植後のキレート薬の継続投与の必要性についての結論は得られていない。

(4) WD に対する肝移植成績

日本で行われた WD に対する肝移植の成績は良好であり、10 年生存率は 86.6% と優秀な成績である²²³⁾。海外で行われる脳死肝移植よりも良いグラフト肝が得られること、グラフト肝が移植されるまで虚血状態が最小限にとどまることなど技術的なこと、拒絶反応が少ないことなどが考えられる。WD に対して移植が開始されて 20 年に満たないので、長期予後に関しては生命予後、神経学的予後、銅代謝など今後も詳細な長期の追跡が必要である。

2) 移植外科の立場から

(1) 適応

WD に対する肝移植適応は、①急性肝不全型 WD、②進行した肝硬変、の 2 つが主であり、稀に、③神経症状を主とする適応がある。ただし、③に関しては成人患者が主に対象となるが、有用な薬剤があつて保存的治療が可能であることと、肝移植によって必ずしも症状の改善が得られない場合があるため、主要な移植適応要件とならない²³⁰⁾。

①は、通常未診断未治療の患者に生じ、肝移植が唯一の救命手段であるという報告は多く、移植適応は一般に受け入れられた概念である¹²⁾。この状況で予後を決定するのは、溶血に伴う腎不全と、肝性脳症に伴う意識障害である。King's College から、1986 年に Nazer らが小児成人を併せての肝移植適応スコアを提唱したが、2005 年に同施設からその見直しが行われ、TB、INR、AST、白血球数からなるスコア合計 11 点を境に移植無し死亡予測の感受性特異性の向上が見られている²³¹⁾。近年の、急性肝不全治療に用いられる、高流量の持続的血液濾過透析 (CHDF) や血漿交換、さらに、Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) などの血液浄化治療の有効性は高く評価されており、WD でも、銅の排泄効果も含め、その適用によって急性肝不全を免れ、時に保存的治療に移行して肝移植を要しない、という報告が出ている²³¹⁾。

日本ではなお生体肝移植が中心であり、脳死移植が主体の外国に比して、ドナー候補が患者の傍らに居ることとなり、急性肝不全型 WD には上記のような保存的治療を試みつつ移植の準備を行うことが可能である場合が多い、という特殊性がある。よって、早期に診断を確定し、上記のような保存的治療を行いつつ、いつでも肝移植が可能な環境下に患者を管理している場合、急性肝不全型 WD = 肝移植適応と即決せずに、時間をとって判断することが可能であり、また望ましい。むしろ、急性肝不全の進行度合いによっては待機できないことも多いのは当然である。

ドナーの問題などから生体肝移植が不能である状態、あるいは、生体肝移植の可能性も考慮しつつあつても、まず国内脳死肝移植登録を行うことも可能である。この場合、優先度点数としては最高位の 10 点で登録可能であり、上記集中治療による維持管理で待機し、国内でも肝移植をうけることができる可能性は高い。保存的治療で状況が改善すれば、速やかに適応の再評価をうけて、登録から外れるということもあり得る。

②の慢性肝不全状態での移植適応も一般的である^{12, 230)}。通常、年長児童以降での初発時に見られる状況であり、肝不全の程度によって移植の時期が決定される。生体肝移植では余裕を持って準備することができる。内科的治療を先行しながらも非代償性肝硬変への移行をみて肝移植適応となることもあるが、薬剤の続行困難あるいは怠業によって肝不全の進行をみて移植となることもある。国内脳死肝移植登録基準では、肝硬変の重症度に応じて、3 点、6 点、または 8 点の優先度となる。

(2) 国内 WD 肝移植の現況と成績

2013年までの日本肝移植研究会の集計では、生体肝移植として全7,255例中、1992年の初例以降、120例〔18歳未満60例、18歳以上(成人)60例〕で、代謝性疾患の肝移植中では27.5%を占める。また、脳死肝移植は全173例中、2000年以降に5例(成人4例、小児1例)実施されている。最近4年間(2010~2013年)のWDに対する肝移植は、以前に比して特に小児での症例数が減少しており、生体肝移植11例(小児1例のみ、成人10例)、脳死肝移植2例(小児1例、成人1例)である。2013年までの生体肝移植120例全体の1、5、10年生存率はそれぞれ、90.6%、87.8%、85.6%である。国内における生体肝移植の最長術後経過期間は24年である²³²⁻²³⁴⁾。上記のごとく、代謝性肝疾患の中でも移植後の予後は比較的良好な疾患である。

生体肝移植では、通常両親のいずれかがドナーになることが多く、この場合、遺伝的には、heterozygoteになるが、臨床的にこれが問題になることは現時点では報告されていない²³⁵⁾。

6. その他の治療薬

1) 抗酸化剤

抗酸化効果のあるビタミンE(α -トコフェリルサクシネート)は補助療法として使用されている。WD患者の血清および肝内のビタミンE濃度が低下していることから、ビタミンEをキレート治療にAdd-onし、症状に改善がみられると報告されている²³⁶⁾。しかし、厳密な前向き試験は行われていない。基礎研究レベルではアミトリプチリンや薬物シャペロンである4-フェニルプチレート、クルクミンの有用性が指摘されているが、臨床データはまだない。

2) その他のキレート薬

テトラチオモリブデン酸アンモニウム(テトラチオモリブデート)は強力な除銅作用のある薬剤である。食事とともに投与した場合には銅の腸管吸収を抑制し、食間に投与した場合は血中の銅に結合し、細胞内取り込みを防ぐ。テトラチオモリブデートは低用量ではメタロチオネインから銅を奪い、銅の血中輸送を抑制するが、高用量では不溶性の銅複合体を形成し、肝臓に沈着する。銅と結合したテトラチオモリブデートは胆管から排泄される。テトラチオモリブデートはまだ米国・カナダにおいて治験段階であり、実臨床での使用はできないが、ペニシラミンと異なり初期治療導入時の神経症状悪化が少ないという有用性がある。治療導入時の神経症状の悪化が見られない理由として、二重盲検試験でトリエンチンよりも遊離銅濃度の低下が認められたことが考えられている²⁰³⁾。神経型WDの初期治療に対してペニシラミンまたはトリエンチンの代わりに使用されることが期待される。有害事象としては骨髄抑制、肝毒性、過度の除銅による神経障害・血管新生阻害がある。投与法は8週間、1回20mg、1日3回食事と共に服用し、さらに1回20mg、1日3回食間に服用する。治療終了後は維持療法として亜鉛製剤に切り替える。

7. 食事療法

要旨

- ・食事と内服時間の関係は重要である。WD治療薬は食前1時間以前かつ食後2時間以降に内服する(クラスI, レベルB)。
- ・銅の多い食品(レバー、貝類、チョコレート等)は摂取を控える(クラスII, レベルC)。

食べ物と一緒にキレート薬を内服すると、キレート薬は食事の金属と結合し、除銅効果が著しく低下する。したがってWD薬剤は空腹時に内服しなければならない。目安として食前1時間以上前かつ食後2時間以降に内服する。

以前は、WD患者では、銅の1日摂取量を1mg/日以下または0.5mg/日にするなどの目安が言われていた²³⁷⁾。しかし、「日本人の食事摂取基準2015年版」での銅摂取の推奨量は15~69歳男性で0.9~1.0mg/日、女性0.8mg/日である²³⁸⁾。また、平成24年度「国民健康・栄養調査」結果では、15~69歳の平均銅摂取量は、1.06~1.23mg/日である²³⁹⁾。したがって、厳密に銅制限食を行う必要はなく、銅の多い食品や飲料水を頻回に摂取しないことに留意すればよいと思われる。1回で摂取する目安量で銅含有量が多い食品を表9に示す²⁴⁰⁾。表9の食品は食べてはいけない食品ではないが、頻回多量に摂取するのは望ましくない。

亜鉛製剤で治療を行う場合は、亜鉛により銅吸収が抑制される。すなわち、銅制限食と同等の作用がある。したがっ

表9 食品中の1回常用量で銅含有量の多い食品

食品名	常用量・目安量(g)	常用量中銅量(mg)
レバー(豚)	50	0.50
牡蠣	むき身 中5粒, 50	0.45
たこ	足1本, 150	0.45
いか	中1/2杯, 125	0.43
干しエビ	大さじ1杯, 8	0.41
さつまいも	1本, 180	0.32
板チョコレート(ミルク)	1枚, 50	0.28
小豆(こしあん)	1/2カップ, 120	0.28
豆腐(絹)	1/2カップ, 150	0.23
ピュアココア	大さじ1杯, 6	0.23
スパゲッティ(乾)	一人前, 80	0.22
めし(精白米)	茶碗1杯, 200	0.20
アーモンド	12粒, 20	0.20

5訂増補食品成分表より抜粋
(文献240)より引用)

て亜鉛製剤での治療では、銅の摂取制限は不用であるとされている。しかし、表9に示す銅含有量の多い食品を多量頻回に摂取することが避けるのが望ましい。

Brewer は、レバーは、治療開始1年間は食べないで、その後は摂取しても可能であるが、少量摂取を推奨している。貝類はレバーほど銅含有量が多くないが、治療開始6か月間は摂取を控えて、その後も1週間に1回以下にすることを推奨している²⁴¹⁾。

IX. 病型による治療法

1. 発症前

要旨

- ・発症前に対する治療の第1選択は、亜鉛製剤又はキレート薬の単剤治療である(クラスII, レベルB)。
- ・10歳未満の年少児に対しては、まずは亜鉛製剤単剤で治療を開始する(クラスII, レベルC)。

発症前とは、家族内検索や偶然の血液検査(AST/ALT上昇など)などをきっかけに診断に至った患者で、WDによる症状がまだ出現していない時期のことである⁶⁰⁾。欧米では、presymptomaticもしくはasymptomaticと表現されている。

発症前に対する治療の第1選択は、亜鉛製剤又はキレート薬の単剤治療が推奨されている^{11, 12, 60~62)}。亜鉛製剤又はキレート薬の単剤で治療を開始し、肝機能、血清遊離銅、尿中銅排泄量などをモニタリングする。亜鉛の単剤治療で検査所見が改善しない時や、WD随伴症状が出現した時は、キレート薬への変更、もしくは亜鉛製剤とキレート薬の併用に切り替える。キレート薬の単剤治療で効果が乏しい時は、亜鉛製剤との併用に切り替える^{11, 12, 60, 61)}。

発症前は比較的年少期に診断されることが多いため、小児に対する安全性や有効性が証明されている亜鉛製剤は、この点で優れている^{11, 93, 189, 191, 242)}。日本では、WDに対する亜鉛製剤は1歳以上から保険適応になっている。10歳未満の年少期に診断された発症前型であれば、まず亜鉛単剤から開始することが推奨されている^{188, 241)}。

2. 肝型の治療

要旨

- ・肝型は、慢性肝炎、急性肝炎、急性肝不全、肝硬変など様々な病像で発症または経過を取る。
- ・急性肝不全型、進行した肝硬変は肝移植が適応になる(クラス II, レベル B)。
- ・慢性・急性肝炎、肝硬変では、初期はキレート薬単独またはキレート薬と亜鉛製剤の併用療法を行う(クラス II, レベル B)。
- ・キレート薬では、トリエンチンが、副作用が少なく、使用しやすい(クラス II, レベル B)。

他の症状等で検査し、たまたま肝機能異常が発見され、WDと診断された場合は、一般に発症前WDとして、発症前型の治療、すなわち原則的に亜鉛製剤を第一選択肢として治療を開始する(IX. 病型による治療法 1. 発症前の項参照)。肝炎症状がある場合は、肝型と診断し、速やかに治療を開始する。初期治療として、体内に蓄積している銅、特に肝に蓄積している銅を除銅する目的でキレート薬を投与する。キレート薬にはトリエンチンとペニシラミンがある。ペニシラミンの添付文書の効能・効果の項にはWDとされているが、重篤な副作用が出現しやすく、無顆粒球症などの血液障害等が起こることがあると警告がなされている。一方、トリエンチンの効能・効果には、WD(ペニシラミンに不耐性である場合)と記載されているが、副作用が少なく、トリエンチンで治療を開始するのが安全である(VIII. 治療薬・治療法の項参照)。強い黄疸、出血傾向がある等、肝障害が強い場合は、キレート薬と亜鉛製剤の併用がより除銅効果と肝障害緩和が高い^{243, 244)}。その場合はそれぞれの薬剤の内服時間の間隔をあける、いずれも食直後および食直前は避けるなどの注意が必要である。例として、1日2回亜鉛製剤と2回トリエンチンの合計4回内服するとして、早朝空腹時に亜鉛製剤、亜鉛製剤内服1時間後に朝食、朝食と昼食の間にトリエンチン、昼食と夕食の間に亜鉛製剤、寝る前にトリエンチンを内服する。また、いずれも食前1時間と食後2時間以上の時間帯に内服する。亜鉛製剤とトリエンチンの内服時間は変更しても可能である。

肝機能が正常化、尿中銅排泄減少、または数か月治療後に維持療法に移行する。維持療法は亜鉛製剤単独またはキレート薬単独で行うのが、患者の内服の煩雑さを少なくする。

3. 神経型の治療

要旨

- ・神経型の初期治療では、キレート薬による神経症状の初期増悪があるため、欧米では亜鉛製剤治療から開始することが推奨されている(クラス II, レベル C)。ただし、治療効果がすぐには発揮されないため、トリエンチンとの併用も勧められている(グレードなし)
- ・神経型の維持療法にはキレート薬あるいは亜鉛製剤を用いる(クラス I, レベル B)
- ・併用効果についての明らかなエビデンスはない(グレードなし)

治療の基本は蓄積した銅を排泄させること(初期療法)と、銅が蓄積しないように予防すること(維持療法)である。治療は生涯継続する。

WDの治療に関する randomized controlled trial あるいは Cohort study の実施は症例数からも難しく、Clinical trial を集積して作成された米国肝臓病学会¹¹⁾、欧州肝臓病学会¹²⁾のガイドラインが存在する。これらからすると、神経型患者に対する治療は上記のように推奨されている。

神経型患者の初期治療について、ある程度の患者数を集め、臨床症状、検査結果を詳細に観察した観察研究は7つの報告がある^{7, 64, 245~249)}。これらの報告の神経型患者は全体で82症例、このうちペニシラミン治療が72名(診断の平均年齢19歳、5~52歳)で治療期間が平均53か月(6~175か月)、亜鉛治療が10名(診断の平均年齢20歳、4~36歳)で平均108か月(3~323か月)である。臨床的に有効であると判定されたのは、ペニシラミン治療58名(80.6%)、亜鉛治療9名(90.0%)であった。ペニシラミン治療のうち症状の明らかな悪化をみた症例は12名(うち死亡2名)、亜鉛治療で悪化したのは1名であった。神経症状の初期増悪が認められたのは、ペニシラミン治療で5.7%、亜鉛治療ではみられなかった。これらの結果から、海外では、神経症状を呈している患者には亜鉛治療をはじめに行うことが推奨された。

日本においても亜鉛治療については、副作用はあるものの軽微であり、その有効性は報告されている²⁵⁰。しかし、亜鉛治療の場合はWDの銅代謝に改善効果が出てくるまでに時間がかかるため、その間に神経症状が進行する危険性が指摘されている⁶¹。日本での神経型の治療調査では、亜鉛治療単独での初期治療は少なく、トリエンチンから始める、あるいはトリエンチンと亜鉛治療の併用で始めていることが多い²⁵¹。

また維持療法による長期治療については、亜鉛治療の効果はキレート薬の効果と比較すると少ないが¹⁹⁴、成人のWDの亜鉛治療研究ではより効果的であったという報告がある¹⁸⁶。これでは、90名の神経型患者(診断の平均年齢23.9歳、8.3~43.4歳)を9年間追跡している。患者の多くは初期からの亜鉛単独治療ではなく、初期はキレート薬(ペニシラミンもしくはトリエンチン)を使用し、その後に亜鉛治療に移行しているが、神経症状は概ね2年間は改善し、その後6年間に明らかな増悪を認めた患者はいなかった。なかでも構音障害は5年以上改善している症例もあった。オランダでは、17名の症候性患者について平均14年間、単独の亜鉛治療を行ったところ、10名の神経型患者のうち9名は明らかな改善を認め、1名のみ悪化を認めている。単独の亜鉛治療は肝型患者では症状の悪化をみることがあるが、神経型患者には第1選択薬として推奨された¹⁹⁰。

キレート薬との併用効果は現在検討中であり、定まっていない。ただ、キレート薬に亜鉛が結合するので、同時の服用は避けるべきである。

1) 亜鉛療法

初期治療の際の神経徴候の悪化はほとんどみられない^{201, 252}。

2) キレート薬

ペニシラミンの初期治療では、10~50%程度に錐体外路症状などの神経症状の悪化がみられる。最近の報告では、ペニシラミン、トリエンチン、亜鉛製剤のいずれも初期治療での神経徴候の悪化を認めたが、ほとんどはペニシラミンで、13.8%はかなり悪化した¹⁴。その理由は、治療により肝などに蓄積した銅が遊離銅として血液中に増加し、神経に移行し、神経障害を悪化させると考えられている。

トリエンチンは、900~1,200 mg/日を3回に分け、食前1時間以前、かつ食後2時間以降に内服する。初期治療での神経徴候の悪化は軽度であり、忍容性が高く、重大な副作用もないため、神経型のキレート薬の選択においては、トリエンチンが第1選択薬に推奨されている^{207, 253}。

4. 精神症状合併型の治療

要旨

- ・精神的問題で日常生活や服薬状況に支障がある場合は、精神科医の診療を受けるのが望ましい。
- ・向精神薬として、lithiumが症状の改善に効果があったと報告されている(クラスII, レベルC)。

WDの約20%は人格変化、認知機能障害、気分障害、行動異常、情緒障害等の精神症状を呈すると報告されている²⁵⁴。特にうつ病傾向、認知機能障害、人格変化は頻度が高い²⁵⁵。精神症状を合併している場合も、WD本来の治療が不可欠である。ペニシラミンは投与初期に神経症状と同様に精神症状を悪化させるおそれがある。したがって、WDの治療としては亜鉛製剤またはトリエンチンが推奨される。精神症状がある場合は、疾患に対する認識や内服の必要性・継続性に対する理解が不十分ことがある。薬の内服時間や内服状態を定期的に丁寧に確認する必要がある。また、WDにおける精神症状により人間関係のトラブルが生じることもある。

精神的問題で日常生活や服薬状況に支障がある場合は、精神科医の診療を受けるのが望ましい。向精神薬としてclozapine²⁵⁵、quetiapine²⁵⁶、olanzapine²⁵⁷は効果があるが、鎮静薬の使用で錐体外路症状の悪化が報告されている²⁵⁷。Katoらは、少量のrisperidone(4 mg/日)とlithium(400 mg/日)の併用療法で、人格・行動変化(攻撃性、易興奮性、情緒不安定、抑制欠如)が改善したと報告している²⁵⁸。Loganathanらも、olanzapine投与で副反応として錐体外路症状が悪化し、lithium(300 mg/日から開始し900 mg/日まで増加)に変更後に精神症状と錐体外路症状が改善した症例を報告している²⁵⁹。lithiumは、妊娠・授乳期間中に神経症状が問題になった本症患者においても安全で、神経症状の改善および胎児・新生児への影響も少ないとされている^{260, 261}。

5. 肝神経型の治療

要旨

- ・基本的には、神経型と同様の治療法が推奨される(クラス II, レベル B).

1) 肝神経型治療に関するコホート研究

肝神経型に焦点を絞った治療に関するコホート研究は少ない。

イタリアの単一医療機関(Padova University)での肝神経型 12 例(+肝型 23 例)での平均 61 か月のコホート研究では²⁴⁹⁾、硫酸亜鉛で治療開始された 4 例中 2 例で肝症状増悪のため肝移植が行われ、ベニシラミンで治療開始された 8 例では神経症状の増悪や副作用のため、全例、硫酸亜鉛に変更されていた。しかし、この検討ではトリエンチンは用いられていない。

ブラジルでの 1971 年から 2010 年のフォローアップ研究では(11 例の肝神経型患者を含む全 36 例での検討)²⁶²⁾、34 例でベニシラミンが平均 10 年近く投与され、うち 3 例で亜鉛製剤への変更、2 例では当初より亜鉛製剤が用いられている。この検討でもトリエンチンは用いられていない。

エジプトの単一医療機関(Cairo University)での肝型 33 例、肝神経型 3 例、神経型 5 例での平均 2 年のコホート研究では²⁶³⁾、発症前の 1 例(硫酸亜鉛のみで治療)を除いたほぼ全例でベニシラミンと硫酸亜鉛で治療が開始された。ベニシラミンに起因する副作用はみられず、肝症状は改善したが、神経症状の顕著な改善を示した患者はいなかった。この検討でもトリエンチンは用いられていない。

一方、WD 33 例と WD 以外の肝疾患(ウイルス性、自己免疫性など)を併存した 9 例を比較した米国でのコホート研究では²⁶⁴⁾、キレート薬の種類とは無関係に、肝疾患併存例では WD の診断年齢が高く、肝硬変を合併しやすく死亡率も高いことが指摘されている。

2) 日本での臨床研究と治療法の提案

清水らは²⁶⁵⁾、「ウイルソン病友の会」の協力を得て WD 全国追跡調査を進め、2008 年の亜鉛製剤の保険適応が認められた直後の 2009 年、117 例での治療に関する検討結果を報告している。肝型 62 例では 54 例でベニシラミン、6 例でトリエンチン(1 例で肝移植、1 例で不明)、神経型 12 例+肝神経型 10 例の 22 例では 20 例でベニシラミン、2 例でトリエンチン、発症前型 33 例では 25 例でベニシラミン、5 例でトリエンチン、3 例で亜鉛製剤により治療が開始されていた。33 例で治療薬が変更され、うち 31 例でベニシラミンから他の薬剤への変更が行われていた。さらに 2012 年の調査症例 114 例中の神経症状を呈した前記の 22 例で追跡解析を行い²⁶⁶⁾、20 例でベニシラミン、1 例でトリエンチン単独、1 例でトリエンチンと亜鉛製剤の併用で治療が開始されたが、ベニシラミン開始例中 9 例(約 50%)で治療薬変更がなされ、調査全体での薬剤変更率 28% より高率であったと報告している。

以上を踏まえて、清水らは²⁶⁷⁾、神経型ならびに肝神経型の治療において、軽症の場合、神経症状悪化の発生頻度はそれ程高くなく、悪化がみられた場合でもその程度も軽いことから、トリエンチンにより治療を開始することを推奨している。一方、中等症および重症の場合、トリエンチンと亜鉛製剤の併用を提案している。

6. 急性肝不全型、溶血発作型の治療

要旨

- ・WD による急性肝不全患者に対しては直ちに肝移植に向けて準備を開始するべきである。(クラス I, レベル B).
- ・一般に肝補助療法は肝移植までの橋渡しとして考えられている。
- ・血漿交換や molecular adsorbant recirculating system (MARS) 等で急性肝不全が改善し、肝移植をせず、保存的治療に移行する場合もある(クラス II, レベル C)。しかし日本では MARS は現在まだ臨床に導入されていない。

急性肝不全型(acute liver failure)WD もしくは劇症型 WD(fulminant Wilson disease, ^{11,12)})〔本ガイドラインでは急性肝不全に統一：p.144 参照〕の定義は文献によって様々であるが、一般的に凝固能障害(PT-INR>2.0 もしくは 1.5)を含む急性の肝障害を呈するもののうち WD が基礎疾患として診断されたものとされ、必ずしも脳症の有無は問わない^{213,235)}。また WD と診断され投与を受けていた薬剤療法を何らかの理由で中止した後に病態が急性増悪する事が知られるが³⁴⁸⁾、

このような病態も急性肝不全型の範疇に含まれる。さらにこの際に生じる急激な肝細胞壊死に伴って、肝細胞内に蓄積されていた銅が多量に血中に放出され、その酸化作用により血管内溶血が生じることが知られる^{11, 41, 235, 268)}。

急性肝不全型で発症する WD は全 WD 症例の 5~7% であり^{268~270)}、一方で、急性肝不全または劇症肝不全 (p.144 注参照) に占める WD の割合は 2~15% である^{10~12, 46, 47)}。

急性肝不全型として発症した WD の予後は悪いことが知られ、その多くが肝移植無しでは救命できないため^{11, 12, 268, 271)}、肝移植の準備を早期より開始するために迅速な診断が必要となる。一方で、通常 WD の診断法として重要な肝生検は凝固能障害のため施行しにくい、尿中銅排泄量はしばしば認められる尿管障害のため患者が乏尿傾向にあり定量しにくい、遺伝子検査は結果を得るまでに時間がかかるなどと実用的でない²⁷¹⁾。そこで代替え診断法として、血清アルカリホスファターゼ (IU/L) /ビリルビン (mg/dL) 比 < 4、および AST/ALT 比 > 2.2 を満たす急性肝不全症例は WD が強く疑われることが知られている²⁷²⁾。これらの指標や血中セルロプラスミン低値、Kyser-Fleischer 輪、Coombs 陰性溶血性貧血などと併せて迅速に WD を診断し、肝移植の準備を速やかに始めることが重要である^{11, 12)}。

一方で肝移植が行われるまでの間、急性肝不全型の WD に対して、肝細胞より血中に放出された銅を除去する目的で、様々な内科的治療が行われている^{11, 12)}。これまで多くの報告でペニシラミン、トリエンチンなどのキレート薬が亜鉛製剤とともに用いられてきた^{273, 274)}。しかしペニシラミンの急性肝不全型 WD に対する効果は不明であり⁸⁸⁾、薬剤に対する過敏症を高率に引き起こすことが知られているため、ペニシラミンを急性肝不全型の WD の初期治療に用いることは推奨されない²⁷⁴⁾。一方で血漿交換^{235, 273, 276~278)}、血液濾過透析^{235, 276, 278)} を初めとする体外循環式肝補助療法により尿管障害を防ぎ、全身状態を安定させる効果が期待できる。近年、血中から銅を含むアルブミン結合毒素を選択的に除去するためにアルブミン含有透析液と高性能血液透析膜を用いたアルブミン透析が開発され、それを改良した Molecular adsorbent recirculating system (MARS)^{274, 279~281)} や Prometheus fractionated plasma separation and adsorption (FPSA)²⁸²⁾ が臨床応用されているが、日本ではそれらは導入されておらず、臨床で使用できない。これらの保存的治療で急性肝不全が改善し、時に肝移植を行わないで保存的治療に移行できる場合もある^{217, 218, 231)}。したがって上記の保存治療を行いつつ、肝移植の準備を行い、急性肝不全の進行度を慎重に評価し、急性肝不全 = 肝移植適応と判断せずに、継続的に肝移植の適応を判断するのが望ましい。

その他 FFP の輸血^{235, 283)}、グルカゴン-インスリン療法、また溶血に対してハプトグロビン投与²³⁵⁾ が報告されているが、効果は不明である^{11, 272, 283, 284)}。

7. その他の病型の治療

要旨

- ・どのような病型の WD でも治療は酢酸亜鉛、トリエンチンまたはペニシラミンでの WD の治療法に準じて行う (VIII. 治療薬・治療法の項、参照)。
- ・治療効果は、それぞれの症状の改善で評価する。
- ・腎結石、関節炎などの症状が強い場合は、それぞれの疾患での治療を併用する。

8. 妊産婦の治療

要旨

- ・妊娠中でも WD の治療は継続する (クラス I, レベル B)。
- ・亜鉛製剤で治療を行っている場合は、妊娠前と同量または 75 mg/日に減量する (クラス I, レベル B)。
- ・キレート薬による治療を行なっている場合は、妊娠後期には投与量を妊娠前の 50~75% に減量することが望ましい (クラス II, レベル B)。

ペニシラミンによる治療の開始以前は、WD 患者での出産は稀であった。無月経や自然流産が多く、さらに神経症状や精神症状を呈した患者では結婚も困難な時期もあった²⁸⁵⁾。しかし、ペニシラミンの使用が始まり WD 患者も妊娠し、出産することができるようになった^{285, 286)}。ペニシラミン^{285, 286)} ならびにトリエンチン^{282, 283)} のキレート薬および酢酸亜鉛²⁸⁷⁾ とも妊婦への安全性はほぼ確立されている^{11, 12)}。児の奇形の報告もあるが、その発生率も通常の分娩と変わらない

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

い²⁸⁶⁾。妊娠中も治療の継続が必要であり、治療の中断は肝不全の原因となることがある²⁰⁸⁾。

亜鉛製剤は妊娠中も妊娠前と同量のまま継続しても75 mg/日に減量しても良い。減量の目安は24時間尿中銅排泄量が0.125 mg/日以下がよいと報告されている²⁸⁷⁾。ペニシラミンやトリエンチンのようなキレート薬は妊娠後期には胎児が銅欠乏にならないために、300～600 mg/日または妊娠前の約50～75%に減量することが勧められる^{11,12)}。

出産後の授乳に関してはペニシラミン、トリエンチンならびに酢酸亜鉛とも安全性が確立はしていないため推奨されていない^{11,12)}。しかし、ペニシラミンを使用中に授乳して児を育てた報告もある²⁸⁸⁾。また治療薬投与中のWD患者の母乳中の銅濃度は健常者と変わりなく治療中でも母乳中にペニシラミンやトリエンチンは検出されなかったとの報告もある²⁸⁹⁾。しかし、授乳に関してはまだ確立した事実は分かっていない。

X. 治療のまとめ

WDの治療は時期により初期治療と維持期治療に分けられる。初期治療は体内に蓄積している銅を積極的に排泄させる時期の治療である。通常は治療開始数か月間であるが、維持治療に変更する時期の目安は薬剤によっても異なる(VIII. 治療薬・治療法の項参照)。また、初期治療法は病型によっても異なる(IX. 病型による治療法の項参照)。病型による治療法を表10に示す。投薬は生涯必要である。維持期で症状が見られない場合にしばしば怠薬が問題になるので注意が必要である。

治療薬としてキレート薬(トリエンチン、ペニシラミン)と亜鉛製剤があり、病型により治療薬が異なる(IX 病型による治療法の項参照)。個々の治療薬の投与量の目安および効果判定法を表11に示す。キレート薬は空腹時に内服しなければ効果が無い。亜鉛製剤も原則空腹時に内服する必要がある。

XI. 予後

1. 肝型

要旨

- ・WDは治療されなければ進行性であり、多くは肝不全または肝硬変の合併症で死亡する(一部は神経障害で死亡する)(クラスI, レベルB)
- ・キレート治療や亜鉛製剤の薬物治療が早期に開始でき、服薬コンプライアンスのよい例では予後は良好である(クラスI, レベルB)
- ・肝硬変でもキレート薬や亜鉛製剤などの薬物治療が有効である。高度肝不全例を除き、非代償期肝硬変でもキレート治療と亜鉛製剤の単独または併用治療で非代償期からの離脱が期待できる(クラスII, レベルC)
- ・WDでは肝細胞癌は稀と思われてきたが近年報告例が増えており、定期的な肝細胞癌のスクリーニングが必要である。

WDは治療されなければ進行性であり、致死性である。多くは肝疾患で、一部は神経疾患で死亡する。肝型では、自覚症状のない時期に肝機能異常の原因精査目的で受診してWDと診断される例が多い。従って、神経症状が出現してから受診することが多い神経型に比べて早期に診断されやすく治療開始時期が早いので、予後がよい傾向にある^{11,12)}。しかしながら確定診断できないまま原因不明の肝障害として経過観察され、WDの治療開始が遅れる例も多い。

キレート薬、亜鉛製剤の内服治療ならびに肝移植により肝型のWDの予後は従来より大きく改善されている^{12,290)}。キレート薬、亜鉛製剤ともに早期に治療が開始され服薬のコンプライアンスが良好であれば、いずれの薬剤においても治療効果、予後は良好である。Stremmelらはペニシラミンで治療されている例の長期予後を検討し、同年代のコントロール群と比べて生存期間はWD群でやや短いものの15年後の生存率には差がないことを報告している²⁹¹⁾。Brewerらは

表 10 Wilson 病症型による治療法

- ・慢性・急性肝炎：初期はキレート薬(トリエンチン, ペニシラミン)単独投与, またキレート薬と亜鉛の併用療法で開始する。ペニシラミンは除銅効果が強いが, 副作用の頻度が高い。トリエンチンの方が, 副作用が少なく安全である。
維持期：亜鉛単独またはキレート薬で治療を続ける(クラス II, レベル B)。
- ・急性肝不全型, 溶血発作型, 重度の肝硬変：血液透析, 血漿交換などの血液浄化療法が必要になる場合が多い。血液透析, キレート薬等で効果が十分でない場合は, 肝移植が適応になる。肝移植の適応に関しては, 改定版 King's score で 11 点以上とされている。当初 11 点以上でも血液浄化療法と内科的治療で回復する場合もある(クラス II, レベル B)。
- ・神経型：亜鉛製剤が推奨される(クラス II, レベル C)。
亜鉛治療は効果発現が比較的遅いので, トリエンチンとの併用も推奨されている(グレードなし)
- ・維持期：亜鉛製剤またはキレート薬を用いる(クラス I, レベル B)
- ・その他の症状：肝炎型の治療に準じて行う(グレードなし)
- ・妊娠婦：妊娠中も本症治療は継続する。
亜鉛製剤は, 妊娠中は妊娠前と同量または 75 mg/日に減量する(クラス I, レベル B)。
キレート薬は妊娠後期には妊娠前の投与量の約 50~75%, または 300~600 mg/日に減量する(クラス II, レベル B)。
- ・発症前：亜鉛製剤またはキレート薬の単剤で行う(クラス II, レベル B)
10 歳未満の年少児には亜鉛製剤が推奨される(クラス II, レベル C)

表 11 Wilson 病治療薬の初期治療の投与量, 効果判定

	初期量	維持量	効果判定	備考
亜鉛	亜鉛として ・16 歳以上：150 mg/日, 分 3 ・6~15 歳：75 mg/日, 分 3 ・1~5 歳：50 mg/日, 分 2	亜鉛として ・16 歳以上：75~150 mg/日, 分 3 ・小児：50~75 mg/日, 分 2 または 3	・尿中銅排泄量：成人 50~125 μg/24 時間 ・<10 歳または体重 30 kg 以下：1~3 μg/kg/24 時間または 0.075 μg/mg クレアチニン ・血清遊離銅：10 μg/dL 未満	・尿中銅 125 μg/24 時間以上で, 不足と考えて増量 ・血清遊離銅 25 μg/dL 以上で, 不足と考えて増量 ・尿中銅 20 μg/24 時間以下で, 過剰投与と考えて減量
トリエンチン	・成人：1,500~2,500 mg/日, 分 3 ・小児：30~50 mg/kg/日, 分 3	・成人：750~1,500 mg/日, ・小児：15~30 mg/kg/日, 分 3 または 2	・尿中銅排泄：50~150 μg/24 時間 ・血清遊離銅：25 μg/dL 以下	・尿中銅 150 μg/24 時間以上, または血清遊離銅 25 μg/dL 以上で, 不足と考えて増量 ・尿中銅が 50 μg/24 時間以下で, 過剰と考えて減量
ペニシラミン	・成人：1,000~1,500 mg/日, 分 3 ・小児：20~30 mg/kg/日, 分 3 または 分 2	・成人：750~1,000 mg/日 ・小児：15~20 mg/kg/日 分 2 または 分 3	・尿中銅排泄：250~500 μg/24 時間 ・血清遊離銅：5~15 μg/dL	・尿中銅 500 μg/24 時間以上, 血清遊離銅 15 μg/dL 以上で不足と考えて増量 ・尿中銅 250 μg/24 時間以下, 血清遊離銅 5 μg/dL 以下で過剰と考えて減量

注 1：亜鉛, トリエンチン, ペニシラミンいずれの薬剤も, 食前 1 時間以上前かつ食後 2 時間以降に服薬する。

注 2：①トリエンチン, ペニシラミンは成人体重を 50 kg として換算。

②ペニシラミンは少量から副作用に注意して徐々に増量。

亜鉛製剤で治療した小児例で 19 歳まで経過観察し, コンプライアンスの良好な例は, 肝機能も改善傾向で神経症状の増悪もないと報告している²⁹⁰。肝機能検査値は治療開始後 1~2 年で大部分の患者で正常化する¹²。

肝硬変例においてもキレート薬や亜鉛製剤の治療は有効であり, 適切な治療が続けられれば良好な予後が期待できる。また, 黄疸, 腹水, 肝性脳症, 低アルブミン血症など非代償期の肝硬変症候を示す WD においても, 個々の症候に対する治療に加えてキレート薬や亜鉛製剤の単独~併用治療を行うことで, 末期肝不全例を除き非代償期状態から脱して良好な予後が得られる可能性が高い。Santos Silva らは, 肝移植適応基準に含まれる黄疸を伴う 5 例の非代償期肝

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

硬変でキレート薬単独または亜鉛製剤との併用が奏効して肝移植を回避できたことを報告している²⁹²。Askariらは非代償期肝硬変に対しての内科的治療はキレート薬と亜鉛製剤の併用を推奨している²⁴³。非代償期肝硬変は肝移植の適応疾患であるが、WDの場合は内科的治療で改善して移植を回避できる可能性があり、末期肝不全以外では内科的治療の選択肢を優先して考慮する。門脈圧亢進症状は治療が奏効した場合も持続することが多いため、食道胃静脈瘤合併例では治療開始後も静脈瘤破裂の危険性がある。食道胃静脈瘤破裂による上部消化管出血はWDの重要な死因の1つであり、静脈瘤合併例では定期的な経過観察と必要に応じた治療が必要である。

WDでは肝細胞癌の合併は稀とされていたが、最近多数の報告がみられ、従来考えられていたよりもその頻度は高いと思われる^{11, 134, 135, 293-295}。肝細胞癌合併例の多くは肝型または肝神経型の肝硬変例で、またWDの診断後長期に経過した例である²⁹²。薬物治療によりWDの長期予後が改善しているため、肝硬変に進展してから長期生存例が増加していることが肝細胞癌発生に関連していることが推察される。WDにおける肝細胞癌の発生率に関する前向き研究の報告はまだないが、今までの肝がん発症の報告例25例の集計では、性別では男性：女性が4：1と男性に多く、肝がん発症平均年齢は男性で39.4±14.6歳、女性で48.3±19.3歳であった²⁹⁵。近年の肝細胞癌報告例の急増を考えると、WD、特に肝硬変に進展した例では、肝細胞癌の定期的スクリーニングが必要と考えられる。

青木らは日本人WD患者の臨床像を集計し、発症年齢は約80%が15歳までで、思春期をすぎると大半の例で肝硬変への進展がみられると述べている²⁹⁶。また、日本人治療例514例の最終観察時点における生活状況と死亡率を検討し、普通の生活42.1%、軽度の生活労作の制限23.7%、日常生活の中程度以上の制限23.7%、通園施設～療養生活5.0%、死亡5.4%と報告している。また、発症前型と肝型の長期治療成績は下記のように示されている。

1) 発症前型の長期予後

家族内検査などで発症前にWDを診断された例で治療を継続している例では無症候で経過している。しかし、怠薬例では肝硬変への進展や神経症状の出現がみられ、死亡例もある。

2) 肝型の長期予後

肝硬変例であっても治療継続により通常の生活ができている人は多い。しかし治療にかかわらず食道静脈瘤が増悪する例はしばしばみられ、肝不全に進展する例も稀にみられる。

WDの予後は治療開始時の肝障害の程度、精神神経障害の程度と服薬コンプライアンスに規定されると考えられるが、肝型を含め、前向き検討での死亡率のデータはまだない。また、服薬のコンプライアンスが悪い場合や適切な服薬時間が遵守されていない場合は、肝病変は進行し、肝硬変への進展や急性肝不全様の急性増悪をきたす場合があり、怠薬防止や適切な服薬指導が重要である。

2. 神経型

要旨

・神経型は肝型と比較すると治療に対する反応性は良くない。特に、ジストニアを呈する場合は悪化する傾向がみられる。療養生活になる相対危険度は、肝型を基準とした場合に神経型は高い。神経障害と肝障害の悪化には必ずしも相関性はみられなかった。(グレードなし)

従来、神経型のWD患者では、診断の遅れ、あるいは銅キレート治療による神経症状の初期増悪が、臨床的な予後を悪くするという報告がされていた¹⁸⁰。

これに対し、神経型のWD患者137名に積極的なベニシラミン治療を行い、治療反応性が悪い35例とそれ以外の患者を比較したところ、発症から診断までの期間、生化学検査値に差はみられなかったという報告がある²¹⁰。ただし、神経症候のジストニアと構音障害がある場合は治療反応性が悪く悪化する傾向にあり、振戦の場合はより改善する傾向が認められた^{211, 297}。

WD患者140名について治療効果を長期にわたり追跡調査した近年の研究では、重症は29例で、それ以外の111例と比較したところ、治療前の発症年齢、診断年齢、血清セルロプラスミン、尿・血清銅などの生化学検査値などに有意差はなかったと報告された²⁹⁸。重症では神経型19例、肝型7例、筋骨格障害2例、血液異常1例であり、神経症候があると重症化しやすい傾向が示された²⁹⁹。神経症候では、構音障害が29例、ジストニアが22例と高率であったのに対

して、振戦は 16 例であった。肝型重症例では黄疸 8 例、腹部膨満 4 例がみられた。平均 7.8 年間の追跡調査で重症 29 例のうち、進行性の悪化は 14 例で、ある程度治療に反応した 15 例と比較しても、発症から診断までの期間、家族歴、あるいは生化学検査値で明らかな差は認められなかった。唯一、進行性の悪化と関連したのは頭部 MRI での白質の異常信号で、広範な場合には悪化した²⁹⁸⁾。

最近では、診断時からテトラチオモリブデートあるいはトリエンチンに、亜鉛製剤を組み合わせた治療を 86 名の神経型 WD 患者に行い、平均 34.7 か月追跡した前向き研究がある。この研究では 86 名中 59 名に明らかな治療効果が認められた。また、神経症候が振戦、構音障害の場合はいずれも治療により症状は改善した。これに対して、ジストニア、顔面の表情障害の場合は悪化する傾向がみられた。予後からみるとジストニアが最も治療抵抗性であった²⁹⁹⁾。これは、ジストニアの症例では画像上で被殻の空胞化病変が多く、これが治療抵抗性と関係していることが予想される³⁰⁰⁾。

最近のドイツの調査では、WD 患者 210 名のうち神経症状を 106 名 (50.5%) が持っており、神経症状について 33 名 (31.1%) が対症療法を受けていた。ジストニアに対する抗コリン剤とボツリヌス治療、振戦に対するプリミドン治療が有効であった³⁰¹⁾。また、163 名の WD 患者について平均 16.7 年間の追跡調査を行ったところ、神経型は肝型と比較して診断までの期間が長く (44.4 か月 : 14.4 か月)、診断の平均年齢が高い (20.2 歳 : 15.5 歳) ため、初期治療には比較的良く反応するものの、長期の経過では疾患の進行度が肝症状よりも神経症状に強い傾向があった¹⁴⁾。また、神経症状の悪化と肝症状の悪化には有意な相関はみられなかった¹⁴⁾。

日本の「先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後追跡システムの構築」研究、および「ウイルソン病友の会」を通した約 300 症例のアンケート調査で返信の得られた 114 例 (2009 年末まで) の解析では、発症病型は、肝型 64.6%、肝神経型 14.2%、発症前型 11.5%、神経型 8.8% であった。このうち療養生活になる相対危険度は、肝型を基準とした場合、肝神経型が 21.22、神経型が 23.13 であった。また、神経症状を伴う群と伴わない群においては、神経症状を伴わない群を基準とした場合に、伴う群での相対危険度は 16.08 と有意差が認められた³⁰²⁾。

自殺率がうつ傾向の本症患者で高いとの報告がある。WD 患者 142 例 (54 例が神経型、49 例が肝型、33 例が肝神経型、6 例が不明) の 11.1 ± 8.8 年の経過観察で、30 例が死亡した。そのうち 4 例は自殺で、自殺率は同年代の対照の 1.7 倍であり、そのうち 2 例は重度のうつ病と診断されており、うつ傾向の患者では注意が必要である³⁰³⁾。

3. 急性肝不全型、溶血発作型

要旨

- ・急性肝不全型の WD に対しては、改訂版 King's score が 11 点以上の場合、肝移植が適応になる。急性肝不全型の生体移植後生存率は、1 年目 100%、10 年目 88.5% で、脳死肝移植と同等の良好な予後が得られている (クラス I, レベル B)。
- ・改訂版 King's score が 11 以上を示す例でも、体外循環型肝補助療法で救命しえた例が報告されている (クラス II, レベル C)。
- ・改訂版 King's score が 11 未満の例では、内科的治療で救命しえる (クラス I, レベル B)。しかし、長期予後に関しては不明である。

急性肝不全として発症した WD の予後は悪いことが知られ、その多くが肝移植無しでは救命できない^{11, 12, 268, 271)}。しかし急性肝不全型の WD には脳症を示さない症例も存在し、さらに近年の体外循環型肝補助療法の発達に伴って内科的治療の選択肢が広がっているため³⁰⁴⁾、急性肝不全型 WD に対して肝移植の適応を決定するのは困難を伴う。

King's College 病院の Dhawan らは WD 患者における肝移植の適応を決定するために、74 例の小児 WD 患者 (うち急性肝不全型 27 例) を後方視的に解析した²³³⁾。その結果 74 例中 10 例が肝移植を受けており [中央値 3.5 日 (0~20 日)]、全例とも急性肝不全型であった。また 15 例が移植を受けることなく死亡したが、全例が急性肝不全型であった。移植前の死因は腎不全 (8 例)、消化管出血 (4 例)、肺出血による呼吸不全 (2 例)、細菌性腹膜炎 (1 例) であり、入院から死亡までの日数の中央値は 10 日 (0~50 日) であった。Dhawan らは次に、これらの患者の血清ビリルビン、INR、AST、アルブミン、白血球数を用いた予後予測スコアリングシステム (改訂版 King's score ; 表 7) を開発し、20 点中 11 点以上で、患者の死亡もしくは肝移植の必要性を感度 93%、特異度 98% で予測できた。そこでこのスコアリングシステムの

表 12 Wilson 病に対する肝移植後の生存率

文献	対象	肝障害	ドナー	1年(%)	5年(%)	10年(%)	15年(%)	20年(%)	有意差
Arnon ²⁸⁴⁾	UNOS, 小児	ALF	脳死	90	87.5				なし
		CLD	脳死	100	100				
	UNOS, 成人	ALF	脳死	90.3	89.7				なし
		CLD	脳死	94.7	90.1				
Yoshitoshi ²³⁵⁾	日本人	混合	生体	90.6	83.7	79.9			ALF>CLD
		ALF	生体	100	94.4	88.5			
		CLD	生体	72.7	63.6	63.6			
Eghtesad ³⁰⁶⁾	米国人	混合	脳死	73.3	73.3	68.9			なし
Guillaud ³⁰⁷⁾	フランス人	混合	脳死	81	80	79	73	70	なし
Weiss ³⁰⁸⁾	ドイツ人	混合	脳死	78	65				なし
Narumi ³⁰⁹⁾	日本人	混合	生体	90.8	87.6				なし
日本肝移植研究会 ³¹⁰⁾	日本人	混合	生体	90.8	87.8	86.6	70		—

UNOS: United Network for Organ Sharing(全米臓器配分ネットワーク), ALF:急性肝不全型, CLD:慢性肝炎・肝硬変型

妥当性を 14 例の別の小児患者を用いて前方視的に検討したところ、11 点以上を示した 4 例のうち 3 例が移植を必要とし、11 点未満を示した全例が内科的治療で回復した。このスコアリングシステムの有用性はその後成人でも検証されており²¹⁴⁾、MELD(Model for End-Stage Liver Disease)スコアを用いた予測より優れていると報告されている^{214, 274)}。一方その後、改訂版 King' score 11 点以上を示す患者でも肝移植を施行せずに生存する症例があることも報告され、改訂版 King's score を単独で急性肝不全型 WD の予後予測に用いることの限界が指摘されている³⁰⁵⁾。改訂版 King's score で 11 点を示したものの肝移植を施行せずに生存した患者では肝萎縮が認められず、改訂版 King's score と肝萎縮の有無を組み合わせるにより、より正確に肝移植の必要性を予想できることが示唆されている²⁷³⁾。

ひとたび肝移植を施行した後は急性肝不全型 WD の生命予後、グラフト予後はともに良好で、慢性肝炎・肝硬変型 WD と比べて同等もしくはそれ以上の予後が期待できる(表 12)。全米臓器配分ネットワーク(United Network for Organ Sharing)のデータベースの解析では小児における急性肝不全型 WD の肝移植後 1 年生存率は 90%、5 年生存率 87.5% であり、また成人では 1 年生存率 90.3%、5 年生存率 89.7% であった。この数字は慢性肝炎・肝硬変型 WD の生存率に比べて低い傾向が見られたが、有意差は認めなかった²⁸⁴⁾。一方で京都大学の Yoshitoshi らの報告では急性肝不全型 WD の肝移植後生存率は 1 年目 100%、5 年目 94.4%、10 年目 88.5% と慢性肝炎・肝硬変型に比して有意に良好であった²³⁵⁾。その他の報告でも急性肝不全型の肝移植後の生存率は慢性肝炎・肝硬変型に比して低い傾向があるが有意差を認めない、とするものが多い^{220, 306, 310)}。

また WD は常染色体劣性遺伝形式を示すため、特に小児患者に対して生体肝移植を行うにあたっては ATP7B のヘテロ変異保有者であることが想定される両親をドナーとすることの妥当性が懸念される。しかし生体移植後生存率は脳死移植後の生存率と遜色なく^{223, 284)}、疾患の再発やキレート薬などの薬物療法の再開の必要性も報告されていない。ヘテロ変異保有者からの移植肝には十分な銅排泄能があると考えられる^{226, 235, 311)}。

かつては急性肝不全型で発症し脳症を呈する WD 患者の非移植致死率は 100% と言われていた³¹²⁾。その後改訂版 King's score の開発により急性肝不全型で発症しても内科的治療で救命しうる群(改訂版 King's score 11 点未満)を高確率で予測できる事が示された²¹³⁾。さらに近年では主に早期診断が可能になったと同時に^{46, 272)}、体外循環型肝補助療法が発達し、急性肝不全型で発症した WD で発症時に改訂版 King's score が 11 点以上を示す症例の中に、移植を行わずに救命し得た症例が報告されている^{231, 273, 274, 276, 282)}。しかし、長期的予後に関しては十分検討されていない。今後これらの治療法と肝移植の適応基準がより明確に示されることが期待される^{273, 305, 313)}。

XII. 怠薬への対応

1. 怠薬の問題

要旨

- ・怠薬により、急性肝不全や溶血発作で、致命的になる場合がある。また、神経症状が悪化する場合がある（クラス II, レベル C）
- ・怠薬の主な要因は、消化器症状の出現、内服の面倒感・うっかり忘れ、不規則な生活習慣、医療費の負担などである。親元からの独立等の生活環境の変化も怠薬の要因になる。

WD は、治療しなければ発症後数年で死に至る疾患であるが、逆に服薬を遵守すれば、肝移植に至る例を除いては、代償性肝硬変患者も含め生涯にわたって生存可能と考えられている¹²⁾。肝機能は肝硬変のない患者、また代償性肝硬変患者のほとんどにおいて1~2年の治療で正常化し、治療のアドヒアランスによって肝疾患の進行なしで安定した経過をとる。よって、一般的には、生存予後は肝疾患と神経疾患の重症度と治療のコンプライアンスによるとされている¹²⁾。一方、WD 患者の怠薬について、特に問題なのは、治療を自己中止したのちに急性肝不全を発症し、場合によっては死に至る例が見られることである。日本国内においても朝比奈らは、服薬を自己中止後、8か月目に急性肝不全を発症し、貧血、腎不全も急速に進行して死に至った16歳女子を報告している³¹⁴⁾。このように、自覚症状がないため、治療を自己判断で中止してしまい、治療期間の長さに関わらず、早ければ1年以内に急性肝不全、溶血性貧血を発症する例が存在することを、十分に説明しておく必要がある。

服薬アドヒアランスが低下する要因について列挙する。まずは、薬剤側の要因として、剤形の問題でカプセルを飲むことが苦手な（特に小児であるが、成人も）患者である。そういった患者には脱カプセルして飲ませる方法があり、薬剤添付文書に記載されているので参考にする。嘔気症状が副作用で出る場合もあり、制吐剤との併用も有用である。次に、経済的な要因として、小児では、小児慢性特定疾病医療費助成があるが、成人になると保険診療となり医療費負担が発生する。医療費自己負担を軽減するために、故意に間引いて服薬する患者が存在する。最後に、最も頻度の高い問題として、患者本人の「面倒くさい」「うっかり忘れる」といったやる気を維持できない問題がある。思春期では、服薬管理が親から本人に移り、自分で勝手に服薬を止めたりする時期である³¹⁵⁾。進学、就職などではじめて親元を離れて生活する機会も自分自身の責任のもとで病気に対処せねばならなくなり、怠薬しやすい状況である。治療中止による危険性を本人が十分に理解しておく必要がある。

ただし、治療意義を伝えるだけでは、やる気を維持するのが不十分である。別の疾患であるが、楠らは、小児喘息患者保護者へのアンケート結果とアドヒアランスの比較において、予想に反して理解度の高い群でアドヒアランスが低い傾向であったと報告している³¹⁶⁾。一方、生活習慣の規則化が服薬アドヒアランスの上昇につながる事が指摘されている。HIV 陽性患者に関する調査では、日常生活の中で習慣的活動をこなしている人は、そうでない人に比べて有意に抗ウイルス薬の服薬アドヒアランスが良かったと報告されており³¹⁷⁾、また、喘息小児に関する報告でも、コントロールの悪いケースの親は良好なケースの親と比べて喘息に関する知識に差はなかったが、投薬を生活習慣の中に取り入れている頻度が低かったと報告されている³¹⁸⁾。以上のことから、規則正しい生活をし、服薬をいかに日常生活に組み込み習慣付けできるかも、疾患の理解とともに重要である。

また、本症患者の自殺率は社会一般的な自殺率より高い³⁰³⁾。うつ病や精神疾患が明らかなこともあるが、自殺の原因が不明の場合も多く、WD に罹患していることに関する将来に対する不安や生涯にわたる服薬の必要性への悲観が自殺につながる可能も考えられる。医師、コメディカル、患者会など多方面からの持続的な支援が必要である。

2. 怠薬の予防・服薬アドヒアランス向上をめざして

- ・服薬アドヒアランス向上には、患者・家族の「やる気」を引き起こす工夫、服薬困難・拒否児への対応を含めた内服の工夫、医師・コメディカル・患者会等の多方面からの支援が重要である

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

最近、「服薬コンプライアンス」という言葉に代わって「服薬アドヒアランス」という考え方が主流になってきている。「コンプライアンス」とは、「服薬遵守」であり、決められた通りに患者が正しく服用することであり、一方、「アドヒアランス」とは、患者が治療方針に納得し、積極的に治療を実施、継続することを意味する。つまり、コンプライアンスの場合は受動的であり、アドヒアランスの場合は能動的であると言える³⁹⁾。成人の場合は患者本人のみであるが、小児の場合は、服薬管理は保護者が行う場合がほとんどである。従って、小児科では患児と保護者の双方を支援することが必要となる。

木下らは、服薬アドヒアランスの向上について①患児、保護者の「やる気」を引き出す工夫、②服薬困難・拒否児への対応も含めた服薬の工夫、③医師のサポート、の3つの要素をあげている³⁹⁾。まず、患児、保護者の「やる気」を引き出すために服薬意義を、十分に伝え納得してもらうことは、アドヒアランスの向上に不可欠である。図入りの説明文書を作成したり、時々、待ち時間の間に理解度テストを行ってみたりする工夫ができる。服薬困難な、特に小児では、薬剤師や看護師も保護者と一緒になって取り組むことが重要である。例えば、患者のライフスタイルをよく聞き、それに合わせ、個々に服薬時間を決定し、プリントを作成して手渡す。この方法だと、学校側の協力も得やすい。その後、外来の度に、服薬できているか(点数を100点満点で表現してもらっている)、計画に無理がないか確認して微調整できる。実的な工夫としては、まず、規則正しい生活をし、服薬を習慣化する、朝一番や眠前の服薬を簡便にするため、枕元に薬とペットボトルを常時置いておく、飲み忘れを防止するために処方されたらあらかじめ薬入れに入れて常時携帯する、などである。

また、治療意義と内服意義を伝えた患者にきちんと内服するように指導した上で服薬忘れがあった場合、薬を飲み忘れても自覚症状が変わらなければ「飲み忘れても大丈夫」という間違った認識を持つ場合がある。前項で述べた通り、治療の中断により急性肝不全が発症する恐れのあることを伝え、「飲み忘れた場合」を指導しておくことも重要である。また、主治医や薬剤師は、患者が「飲み忘れたこと」を正直に話せる環境づくりも大切である。

次に、次章で記載されているように、WDには患者会である「ウイルソン病友の会」があり(<http://www.jawd.org>)、①会員(家族を含めた)相互の連絡・励まし・協力・相談、②病気に対する理解を深める。特に、治療の生涯継続性の実行、励行、③専門医師との気軽な相談可能な状況を作る、④行政サイドへの働きかけ(公費負担の難病指定)、⑤難病のことも支援ネットワークとの連携を目的として活動しているので、主治医は患者に「ウイルソン病友の会」に入会するように勧めるとよい。

XIII. 「ウイルソン病友の会」

1) 患者会の歴史

現在(2012年)：正会員 310 家族、 賛助会員 58 名

1995年(平成7年)5月に設立し、今年20年目を迎えた。

「ウイルソン病という共通の病気で悩んでおられる方々の会はないのですか。親同志、子供のことを相談し合える仲間がほしい」などの声をもとに、ウイルソン病友の会顧問医師の、(現)東邦大学 名誉学長・名誉教授 青木継稔先生、(現)東京都立東部療育センター 有馬正高先生が友の会設立を考えてくださり、先生方のご支援のもとで、30家族ほどで、スタートした。

2) 友の会の必要性

①患者は出生3万~4万人に1人で、患者数が少なく、同じ病気の人と出会えず不安を感じる。

②ウイルソン病についての正しい知識を得にくい。

③正しい治療(薬の服用時間・服用量、食事療法)を得られない場合がある。

現在は、以上のような点は、かなり解消されてきたが、依然として怠薬や不適正な服用の仕方、症状を悪化させるケースも後を絶たない。なかには、死に至るケースもある。

今後、友の会として、怠薬防止も重点課題としていきたい。

3) 友の会の目的

- ①会員相互の連絡・励まし・協力・相談
- ②病気に対する理解を深める。特に生涯継続性の実行励行(怠薬防止)
- ③専門医師との気軽な相談可能な状況を作る
- ④行政サイドへの働きかけ(医療費の面で)
- ⑤全国難病の会との連携など

4) 活動内容

- ①年2回会報の発行(3月, 9月)
- ②全国大会(東京 毎年5月), 関西支部会(大阪 毎年秋)
九州地区の会(不定期), 北海道支部会(2012.5.19 第1回, 札幌毎年)
- ③厚生労働省へ難病指定, 医療費援助のための働きかけ(2001年)
- ④厚生労働省へ亜鉛製剤(銅吸収阻害薬)の認可を求める。
2004年9月治験を開始, 2008年1月に承認された。
- ⑤電話, メールでの相談など

5) 友の会の重要課題

- ①怠薬しないで, 薬を正しい時間に適切な量を服用する
 - キレート薬(ペニシラミン, トリエンチン)
 - 空腹食間時(食後2時間以後かつ食前1時間以前)
 - 銅吸収阻害薬(亜鉛製剤)
 - 食後2時間以降かつ食前1時間以前

②妊娠, 授乳期においても必ず服用する

③国へ医療費援助の働きかけをする

20歳を超えると一般の病気と同じ保険適用となり, 一生涯かなりの医療費を払い続けなければならない。トリエンチン(トリエンチン塩酸塩)を服用しなければならない患者の場合, 検査と共で, 毎月4万円以上(3割負担で)の負担額となる。医療費の支払いに苦慮することから, 怠薬, 不十分な服薬量へとつながるケースもある。

ウイルソン病友の会事務局連絡先(君島 敬): email: tomo-kai@jawsd.org

電話&ファックス: 0287-24-3977

文献

- 1) Wilson SAK: Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912; 34: 295-509.
- 2) 有馬正高, 飯島昌夫, 高島宏哉, 鈴木昌樹, 春名英彦, 車田孝夫: 小児肝疾患の成因における Wilson 氏病の意義. 小児科診療 1961; 24: 425-435.
- 3) 有馬正高, 車田孝夫, 鴨下重彦: Wilson 病の遺伝学的研究, II. 遺伝型式, 地理的分布, 遺伝子頻度. 脳と神経 1963; 15: 29-35.
- 4) 有馬正高, 小宮和彦: Wilson 病, 病像の進展とその対策. 小児科診療 1965; 28: 774-790.
- 5) 佐野 勇, 有馬正高: 日本における Wilson 病の遺伝的疫学的背景. 精神経誌 1967; 69: 555-562.
- 6) Arima M, Sano I: Genetic studies of Wilson's disease in Japan. In: Bergsma D, Scheinberg IH, ed., Birth Defects Original Article Series vol.4, National Foundation, New York, 54-59, 1968
- 7) Arima M, Takeshita K, Yoshino K, Kitahara T, Suzuki Y: Prognosis of Wilson's disease in childhood. Eur J Pediatr 1977; 126: 147-154.
- 8) 有馬正高, 西宮 仁, 青木継稔, 荒島真一郎, 納光 弘, 児玉浩子, 斎藤 博, 春原経彦, 高柳哲也, 広瀬源二郎, 三牧孝至, 山下文雄: ウイルソン病に対する低分子金属キレート剤塩酸トリエンチン(TJA-250)の有効性と安全性. 基礎と臨床 1992; 26: 1093-1107.
- 9) 有馬正高: Wilson 病—40年の医療の変遷. 脳と発達 1995; 27: 96-103.
- 10) Roberts EA, Schilsky ML: A practice guideline on Wilson disease. Hepatology 2003; 37: 1475-1492.
- 11) Roberts EA, Schilsky ML: AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008; 47: 2089-2111.
- 12) European Association for the study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012; 56: 671-685.
- 13) 小峰恵子, 菅谷守宏, 石垣信赴也, 石垣朋子, 編集. ウイルソン病友の会: どう(銅)生きる. 2009.
- 14) Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W: Clinical Presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease: a cohort study. Gut 2007; 56: 115-120.
- 15) Minds 診療ガイドライン選定部会, 監修: Minds 診療ガイドライン作成の手引 2007. 医学書院, 2007.
- 16) Tapiero H, Townsend DM, Tew KD: Trace elements in human physiology and pathology. Copper. Biomed Pharmacother 2003; 57: 386-398.

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

- 17) Kodama H, Fujisawa C, Bhadrprasit W: Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 237-250.
- 18) Valko M, Morris H, Cronin MT: Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1161-1208.
- 19) Laloiti V, Muruais G, Tsuchiya Y, Pulido D, Sandoval IV: Molecular mechanisms of copper homeostasis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 4878-4903.
- 20) Culotta VC, Gitlin JD: Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds., *The Metabolism and Molecular Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, 2001, 3105-3126
- 21) 厚生労働省：平成 23 年度国民健康栄養調査結果
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200002q1st.html>
- 22) Roberts EA, Sarkar B: Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 851S-854S.
- 23) Gupta A, Lutsenko S: Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med Chem* 2009; 1: 1125-1142.
- 24) Harada M: Pathogenesis and management of Wilson disease. *Hepato Res* 2014; 44: 395-402.
- 25) Harada M, Sakisaka S, Terada K, Kimura R, Kawaguchi T, Koga H, Taniguchi E, Sasatomi K, Miura N, Suganuma T, Fujita H, Furuta K, Tanikawa K, Sugiyama T, Sata M: Role of ATP7B in biliary copper excretion in a human hepatoma cell line and normal rat hepatocytes. *Gastroenterology* 2000; 118: 921-928.
- 26) Harada M, Kawaguchi T, Kumemura H, Terada K, Ninomiya H, Taniguchi E, Hanada S, Baba S, Maeyama M, Koga H, Ueno T, Furuta K, Suganuma T, Sugiyama T, Sata M: The Wilson disease protein ATP7B resides in the late endosomes with Rab7 and the Niemann-Pick C1 protein. *Am J Pathol* 2005; 166: 499-510.
- 27) Yanagimoto C, Harada M, Kumemura H, Koga H, Kawaguchi T, Terada K, Hanada S, Taniguchi E, Koizumi Y, Koyota S, Ninomiya H, Ueno T, Sugiyama T, Sata M: Niemann-Pick C1 protein transports copper to the secretory compartment from late endosomes where ATP7B resides. *Exp Cell Res* 2009; 315: 119-126.
- 28) Narindrasirak S, Kulkarni P, Deschamps P, She YM, Sarker B: Characterization and copper binding properties of human COMMD1 (MURR1). *Biochemistry* 2007; 46: 3116-3128.
- 29) Tao TY, Liu F, Klomp L, Wijmenga C, Gitlin JD: The copper toxicosis gene product Murr1 directly interacts with the Wilson disease protein. *J Biol Chem* 2003; 278: 41593-41596.
- 30) van De Sluis B, Rothuizen J, Pearson PL, van Oost BA, Wijmenga C: Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 165-173.
- 31) Rosencrantz R, Schilsky M: Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 245-259.
- 32) Hayashi H, Yano M, Fujita Y, Wakusawa S: Compound overload of copper and iron in patients with Wilson's disease. *Med Mol Morphol* 2006; 39: 121-126.
- 33) Merle U, Tuma S, Herrmann T, Muntean V, Volkmann M, Gerke SG, Stremmel W: Evidence for a critical role of ceruloplasmin oxidase activity in iron metabolism of Wilson disease gene knockout mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1144-1150.
- 34) Saito T: An expected decrease in incidence of Wilson's disease due to decrease in consanguinity. *Jinrui Idengaku Zasshi* 1985; 30: 249-253.
- 35) Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW: The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995; 9: 210-217.
- 36) Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, Bochow B, Manolaki N, Manios Y, Tsafantakis E, Schmidt H: Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. *Ann Human Genet* 2005; 69: 268-274.
- 37) Olivarez L, Caggana M, Pass KA, Ferguson P, Brewer GJ: Estimate of the frequency of Wilson's disease in the US Caucasian population: a mutation analysis approach. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 459-463.
- 38) 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.
- 39) 青木継稔, 原まどか, 鈴木真理子, 山口之利, 荒島真一郎: 長期生存例における諸問題 Wilson 病の長期管理上の問題点. *小児科* 1992; 33: 11-21.
- 40) Mak CM, Lam CW: Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 263-290.
- 41) Saito T: Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 261-265.
- 42) Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA: Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr* 2000; 137: 719-722.
- 43) Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, Vogel W, Bruha R, Schmidt HT, Stremmel W: Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1294-1298.
- 44) Balistreri WF, Carey R. Wilson disease. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JWS, Behrman R eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 1391-1392, 2011.
- 45) Milkiewicz P, Saksena S, Hubscher SG, Elias E: Wilson's disease with superimposed autoimmune features: report of two cases and review. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 570-574.
- 46) Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U: Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1711-1714.
- 47) 虫明聡太郎, 別所一彦, 位田 忍, 須磨崎 亮, 乾 あやの, 長田郁夫, 松井 陽: 小児の劇症肝不全における劇症化の診断と予知に関する検討. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114: 64-72.
- 48) Walshe JM, Dixon AK: Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986; 12: :845-847.
- 49) Shaver WA, Bhatt H, Combes B: Low serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease. *Hepatology* 1986; 6: 859-863.
- 50) Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the Liver*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 1987, 1037-1050.
- 51) Czlonkowska A, Gromadzka G, Büttner J, Chabik G: Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome in undiag-

- nosed Wilson disease: report of two cases. Arch Gynecol Obstet 2010; 281: 129-134.
- 52) Czlonkowska A: A study of haemolysis in Wilson's disease. J Neurol Sci 1972; 16: 303-314.
- 53) 池田修一：神経型 Wilson 病の臨床像と診断——精神症状および脳の画像診断を含めて(あゆみ Wilson 病——最新の概念と治療戦略)。医学のあゆみ 2006; 216: 819-821.
- 54) 長尾雅悦, 若井周治：てんかんの発症を契機に Wilson 病と診断した 1 例。てんかんをめぐって 2009; 28: 51-59.
- 55) Dening TR, Berrios GE: Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1126-1134.
- 56) 齋藤恒祐, 香川あすか, 柴田裕香, 得津由紀, 山田健治, 宇都宮健輔, 新開隆弘, 中村 純：精神症状が先行して発症した Wilson 病の 1 例。精神科 2012; 21: 463-467.
- 57) 久米井伸介, 柴田道彦, 本間雄一, 松橋 亨, 日浦政明, 大西 裕, 阿部慎太郎, 田原章成, 原田 大：長期にわたり統合失調症として加療されていた Wilson 病の 1 例。肝臓 2012; 53: 814-820.
- 58) Youn J, Kim JS, Kim HT, Lee JY, Lee PH, Ki CS, Cho JW: Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring. J Neurol Sci 2012; 323: 183-186.
- 59) Fenu M, Liggi M, Demelia E, Sorbello O, Civolani A, Demelia L: Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease: a cohort study. Eur J Intern Med 2012; 23: e150-156.
- 60) Brewer GJ: Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001.
- 61) Brewer GJ, Askari FK: Wilson's disease: clinical management and therapy. J Hepatol 2005; 42: S13-21.
- 62) Brewer GJ, Dick RD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V, Wang Y: Treatment of Wilson's disease with zinc. XIII: Therapy with zinc in presymptomatic patients from the time of diagnosis. J Lab Clin Med 1994; 123: 849-858.
- 63) Sternlieb I, Scheinberg IH: Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. N Engl J Med 278: 352-359, 1968.
- 64) Giacchino R, Marazzi MG, Barabino A, Fasce L, Ciravegna B, Famularo L, Boni L, Callea F: Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29: 155-161.
- 65) Sánchez-Albusua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, Díaz MC, Larrauri J, Jara P: A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28: 186-190.
- 66) Azizi E, Eshel G, Aladjem M: Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. Eur J Pediatr 1989; 148: 548-549.
- 67) Nakada SY, Brown MR, Rabinowitz R: Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: a case report and review of the literature. J Urol 1994; 152: 978-979.
- 68) 青木継松, 川越忠信, 藤岡芳実：蛋白尿・血尿 Wilson 病, Wilson 病の腎合併症。小児科 1993; 34: 1299-1304.
- 69) 宇野 拓：Wilson 病の腎障害に関する研究。Biomed Res Trace Elem 1998; 9: 85-94.
- 70) Zhuang XH, Mo Y, Jiang XY, Chen SM: Analysis of renal impairment in children with Wilson's disease. World J Pediatr 2008; 4: 102-105.
- 71) Golding DN, Walshe JM: Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. Ann Rheum Dis 1977; 36: 99-111.
- 72) Chu NS, Hung TP: Geographic variations in Wilson's disease. J Neurol Sci 1993; 117: 1-7.
- 73) 渡部 亘, 荒井三千雄, 鈴木堅二, 片岡洋一, 木村康徳：Wilson 病に伴った膝関節軟骨石灰化症の 1 例。整形外科 1990; 41: 762-764.
- 74) Pfeiffer RF: Wilson's disease. Handb Clin Neurol 2011; 100: 681-709. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00049-5.
- 75) Kramer U, Weinberger A, Yarom R, Zoldan J, Bahar A, Godth N: Synovial copper deposition as a possible explanation of arthropathy in Wilson's disease. Bull Hosp Jt Dis 1993; 52: 46-49.
- 76) Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS: Hypoparathyroidism in Wilson's disease. N Engl J Med 1983; 309: 873-877.
- 77) 岡田守弘, 東 克彦, 榎本祥太郎, 藤井靖成, 山根広志, 辻内和司, 谷本 聡, 伊藤秀一, 西岡新吾, 安井昌之, 田中智之：副甲状腺機能低下症と無月経を伴った Wilson 病の 1 例。日本消化器病学会雑誌 1998; 95: 445-449.
- 78) Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B: Endocrine symptoms and the initial manifestation of Wilson's disease. Yale J Biol Med 2012; 85: 249-254.
- 79) Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, Czlonkowska A: Procreation ability in Wilson's disease. Acta Neurol Scand 2000; 101: 395-398.
- 80) Klee JG: Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage. Lancet 1979; 2: 423.
- 81) Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S: The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1982; 397: 301-311.
- 82) Weizman Z, Picard E, Barki Y, Moses S: Wilson's disease associated with pancreatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7: 931-933.
- 83) Chu CC, Huang CC, Chu NS: Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease. Nephron 1996; 73: 477-479.
- 84) Cairns JE, Williams HP, Walshe JM: "Sunflower cataract" in Wilson's disease. Br Med J 1969; 3: 95-96.
- 85) Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP: The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. Mayo Clin Proc 1977; 52: 409-416.
- 86) Ingster-Moati I, Bui Quoc E, Pless M, Djombj R, Orssaud C, Guichard J P, Woimant F: Ocular motility and Wilson's disease: a study on 34 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1199-1201.
- 87) Seyhan M, Erdem T, Selimoglu MA, Ertekin V: Dermatological signs in Wilson's disease. Pediatr Int 2009; 51: 395-398.
- 88) Scheinberg IH, Sternlieb I: Wilson's disease. In: Smith Jr LH, eds. Major problems in internal medicine, vol.23. Philadelphia, PA: WB Saunders, 25-35, 1984.
- 89) Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, Wierzchowska A, Rudnicka M, Czlonkowska A: Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism. J Genet 2010; 89: 463-467.
- 90) Cauza E, Maier-Dobersberger T, Polli C, Kaserer K, Kramer L, Ferenci P: Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. J Hepatol 1997; 27: 358-362.
- 91) Roberts EA, Cox DW: Wilson disease. Baillieres Clin Gastroenterol 1998; 12: 237-256.
- 92) Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS: ACP Best Practice No 163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. J Clin Pathol 2000; 53: 807-812.
- 93) Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluijn KJ, Daniels S: Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: Treatment during the pediatric years. J

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

- Lab Clin Med. 2001; 137: 191-198.
- 94) Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolín Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G: Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992; 15: 609-615.
- 95) Tu JB, Blackwell RQ: Studies on levels of penicillamine-induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease. *Metabolism* 1967; 16: 507-513.
- 96) Gross JB Jr, Ludwig J, Wiesner RH, McCall JT, LaRusso NF: Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 272-278.
- 97) Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, Maier-Dobersberger T, HERNETH A, Dragosics B, Meryn S, Knoflach P, Granditsch G, Gangl A: Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-218.
- 98) 藤井秀樹: 発症前 Wilson 病のセルロプラスミン及び銅代謝に関する研究—診断基準作成の試み—. *Biomed Res Trace Element* 1997; 8: 75-83.
- 99) LaRusso NF, Summerskill WH, McCall JT: Abnormalities of chemical tests for copper metabolism in chronic active liver disease: differentiation from Wilson's disease. *Gastroenterology* 1976; 70: 653-655.
- 100) Frommer DJ: Urinary copper excretion and hepatic copper concentrations in liver disease. *Digestion* 1981; 21: 169-178.
- 101) Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, Kronenberg F, Ferenci P, Tanner S, Siebert U, Staudinger R, Mieli-Vergani G, Dhawan A: Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007; 47: 270-276.
- 102) Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwandler M, Stauber R, Datz C, Hackl F, Wrba F, Bauer P, Lorenz O: Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 811-818.
- 103) Song YM, Chen MD: A single determination of liver copper concentration may misdiagnose Wilson's disease. *Clin Biochem* 2000; 33: 589-590.
- 104) Johnson RE, Campbell RJ: Wilson's disease: Electron microscopic, x-ray energy spectroscopic, and atomic absorption spectroscopic studies of corneal copper deposition and distribution. *Lab Invest* 1982; 46: 564-569.
- 105) Demirkiran M, Jankovic J, Lewis RA, Cox WD: Neurologic presentation of Wilson disease without Kayser-Fleischer rings. *Neurology* 1996; 46: 1040-1043.
- 106) Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB: Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000; 46: 415-419.
- 107) 清水教一, 鈴木真理子, 山口之利, 青木継稔, 松田一郎, 有馬正高: 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.
- 108) Tauber J, Steinert RF: Pseudo-Kayser-Fleischer ring of the cornea associated with non-Wilsonian liver disease: a case report and literature review. *Cornea* 1993; 12: 74-77.
- 109) Frommer D, Morris J, Sherlock S, Abrams J, Newman S: Kayser-Fleischer-like rings in patients without Wilson's disease. *Gastroenterology* 1977; 72: 1331-1335.
- 110) Kaplinsky C, Sternlieb I, Javitt N, Rotem Y: Familial cholestatic cirrhosis associated with Kayser-Fleischer rings. *Pediatrics* 1980; 65: 782-788.
- 111) Barkovich AJ: *Pediatric neuroimaging*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 169-72, 2012.
- 112) 藤澤千恵, 大場 洋, 児玉浩子: Wilson 病. *小児内科* 2007; 39(増刊): 520-522.
- 113) Prayer L, Wimberger D, Kramer J, Grimm G, Oder W, Imhof H: Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1990; 32: 211-214.
- 114) Roh JK, Lee TG, Wie BA, Lee SB, Park SH, Chang KH: Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994; 44: 1064-1068.
- 115) King AD, Walshe JM, Kendall BE, Chinn RJ, Paley MN, Wilkinson ID, Halligan S, Hall-Craggs MA: Cranial MR imaging in Wilson's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1579-1584.
- 116) van Wassenae-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP: Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996; 198: 531-536.
- 117) Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR, Vasudev MK, Swamy HS: Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006; 48: 613-621.
- 118) Uchino A, Sawada A, Takase Y, Kudo S: Symmetrical lesions of the middle cerebellar peduncle: MR imaging and differential diagnosis. *Magn Reson Med Sci* 2004; 3: 133-140.
- 119) Aikath D, Gupta A, Chattopadhyay I, Hashmi MA, Gangopadhyay PK, Das SK, Ray K: Subcortical white matter abnormalities related to drug resistance in Wilson disease. *Neurology* 2006; 67: 878-880.
- 120) Lamaout A, Ammar N, Mourad Z, Naji S, Hentati F: Wilson's disease: appreciable improvement of sub-cortical white matter abnormalities after copper chelating treatment: five years follow-up. *Neuropediatrics* 2008; 39: 176-178.
- 121) Barbosa ER, Silveira-Moriyama L, Machado AC, Bacheschi LA, Rosemberg S, Scaff M: Wilson's disease with myoclonus and white matter lesions. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 185-188.
- 122) Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, A Mahadevan, Vasudev MK, Shankar SK: Spectrum of epilepsy in Wilson's disease with electroencephalographic, MR imaging and pathological correlates. *J Neurol Sci* 2010; 291: 44-51.
- 123) Favrole P, Chabriat H, Guichard JP, Woimant F: Clinical correlates of cerebral water diffusion in Wilson disease. *Neurology* 2006; 66: 384-389.
- 124) Trocetto JM, Guichard JP, Leyendecker A, Pemon M, Chaîne P, El Balkhi S, Poupon J, Chappuis P, Woimant F: Corpus callosum abnormalities in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1119-1121.
- 125) Hitoshi S, Iwata M, Yoshikawa K: Mid-brain pathology of Wilson's disease: MRI analysis of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 624-626.
- 126) Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL: The "double panda sign" in Wilson's disease. *Neurology* 2003; 61: 969.
- 127) Strecker K, Schneider JP, Barthel H, Hermann W, Wegner F, Wegner A, Schwarz J, Sabri O, Zimmer C: Profound midbrain atrophy in patients with Wilson's disease and neurological symptoms? *J Neurol* 2006; 253: 1024-1029.
- 128) Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Vasudev MK: Central pontine signal changes in Wilson's disease: distinct MRI morphology and se-

- quential changes with de-coppering therapy. *J Neuroimaging* 2007; 17: 286-291.
- 129) Lucato LT, Otaduy MC, Barbosa ER, Machado AA, McKinney A, Bacheschi LA, Scaff M, Cerri GG, Leite CC: Proton MR spectroscopy in Wilson disease: analysis of 36 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1066-1071.
 - 130) Tarnacka B, Szeszkowski W, Golebiowski M, Czlonkowska A: MR spectroscopy in monitoring the treatment of Wilson's disease patients. *Mov Disord* 2008; 23: 1560-1566.
 - 131) Giagheddu M, Tamburini G, Piga M, Tacconi P, Giagheddu A, Serra A, Siotto P, Satta L, Demelia L, Marrosu F: Comparison of MRI, EEG, EPs and ECD-SPECT in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 71-81.
 - 132) Piga M, Murru A, Satta L, Serra A, Sias A, Loi G, Marrosu F, Demelia L: Brain MRI and SPECT in the diagnosis of early neurological involvement in Wilson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 716-724.
 - 133) Hermann W, Barthel H, Hesse S, Grahmann F, Kühn HJ, Wagner A, Villmann T: Comparison of clinical types of Wilson's disease and glucose metabolism in extrapyramidal motor brain regions. *J Neurol* 2002; 249: 896-901.
 - 134) Ikegawa S, Hiraoka A, Shimizu Y, Hidaka S, Tazuya N, Ichiryu M, Nakahara H, Tanabe A, Tanihira T, Hasebe A, Miyamoto Y, Ninomiya T, Hirooka M, Kumagi T, Abe M, Hiasa Y, Onji M, Michitaka K: Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease treated with radiofrequency ablation therapy. *Intern Med* 2011; 50: 1433-1437.
 - 135) Kumagi T, Horiike N, Abe M, Kurose K, Iuchi H, Masumoto T, Joko K, Akbar SF, Michitaka K, Onji M: Small hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med* 2005; 44: 439-443.
 - 136) Mergo PJ, Ros PR, Buetow PC, Buck JL: Diffuse disease of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14: 1291-1307.
 - 137) 大西裕満: Wilson 病. 山下康行・編, 画像診断別冊 KEY BOOK シリーズ 肝胆臓の画像診断—CT・MR を中心に—. 学研メディカル秀潤社, 252-253, 2010.
 - 138) Vulpe C, Levinson B, Whitney S, Packman S, Gitschier J: Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 1993; 3: 7-13.
 - 139) Chelly J, Tümer Z, Tønnesen T, Petterson A, Ishikawa-Brush Y, Tommerup N, Horn N, Monaco AP: Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet* 1993; 3: 14-19.
 - 140) Mercer JF, Livingston J, Hall B, Paynter JA, Begy C, Chandrasekharappa S, Lockhart P, Grimes A, Bhawe M, Siemieniak D, Glover TW: Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat Genet* 1993; 3: 20-25.
 - 141) Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW: The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337.
 - 142) Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, Romano DM, Parano E, Pavone L, Brzustowicz LM, Devoto M, Peppercorn J, Bush AI, Sternlieb I, Pirastu M, Gusella JF, Evgrafov O, Penchaszadeh GK, Honig B, Edelman IS, Soares MB, Scheinberg IH, Gilliam TC: The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344-350.
 - 143) Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, Brzustowicz LM, Cayanis E, Vitale E, Russo JJ, Matseoane D, Boukhgalter B, Wasco W, Figus AL, Loudianos J, Cao A, Sternlieb I, Evgrafov O, Parano E, Pavone L, Warburton D, Ott J, Penchaszadeh GK, Scheinberg IH, Gilliam TC: Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 338-343.
 - 144) Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD: Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 271-277.
 - 145) Human Gene Mutation Database (Cardiff):
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
 - 146) Wilson's Disease Mutation Database:
<http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>
 - 147) Okada T, Shiono Y, Hayashi H, Satoh H, Sawada T, Suzuki A, Takeda Y, Yano M, Michitaka K, Onji M, Mabuchi H: Mutational analysis of ATP7B and genotype-phenotype correlation in Japanese with Wilson's disease. *Hum Mutat* 2000; 15: 454-462.
 - 148) Shimizu N, Nakazono H, Takeshita Y, Ikeda C, Fujii H, Watanabe A, Yamaguchi Y, Hemmi H, Shimatake H, Aoki T: Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson's disease. *Pediatr Int* 1999; 41: 409-413.
 - 149) Tatsumi Y, Hattori A, Hayashi H, Ikoma J, Kaito M, Imoto M, Wakusawa S, Yano M, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Okada T, Kaneko S: Current state of Wilson disease patients in central Japan. *Intern Med* 2010; 49: 809-815.
 - 150) Gu YH, Kodama H, Du SL, Gu QJ, Sun HJ, Ushijima H: Mutation spectrum and polymorphisms in ATP7B identified on direct sequencing of all exons in Chinese Han and Hui ethnic patients with Wilson's disease. *Clin Genet* 2003; 64: 479-484.
 - 151) Wang LH, Huang YQ, Shang X, Su QX, Xiong F, Yu QY, Lin HP, Wei ZS, Hong MF, Xu XM: Mutation analysis of 73 southern Chinese Wilson's disease patients: identification of 10 novel mutations and its clinical correlation. *J Hum Genet* 2011; 56: 660-665.
 - 152) Bennett J, Hahn SH: Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 233-238.
 - 153) Alt ER, Sternlieb I, Goldfischer S: The cytopathology of metal overload. *Int Rev Exp Pathol* 1990; 31: 165-188.
 - 154) Ludwig J, Moyer TP, Rakela J: The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology. Am J Clin Pathol* 1994; 102: 443-446.
 - 155) Langner C, Denk H: Wilson disease. *Virchows Arch* 2004; 445: 111-118.
 - 156) El-Youssef M: Wilson disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1126-1136.
 - 157) Johncilla M, Mitchell KA: Pathology of the liver in copper overload. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 239-244.
 - 158) 大橋寛嗣, 川野 潔, 山崎 剛: NASH 類似の組織像を呈した Wilson 病の 1 例: 銅染色の意義. *診断病理* 2004; 21: 329-332.
 - 159) Thompson R, Portman B, Roberts E. Genetic and metabolic liver disease. In: Burt A, Portman B, Ferrell L, editors. *MacSween's Pathology of the Liver*. 6th ed. London, Churchill Livingstone Elsevier, 2012. 157-259
 - 160) Stromeyer FW, Ishak KG: Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 12-24.
 - 161) Gu M, Cooper JM, Butler P, Walker AP, Mistry PK, Dooley JS, Schapira AH: Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's dis-

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

- ease. *Lancet* 2000; 356: 469-474.
- 162) Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, Hug H, Volkmann M, Otto G, Wesch H, Mariani SM, Hack V, Stremmel W, Krammer PH, Galle PR: Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. *Nat Med* 1998; 4: 588-593.
- 163) Lang PA, Schenck M, Nicolay JP, Becker JU, Kempe DS, Lupescu A, Koka S, Eisele K, Klarl BA, Rübber H, Schmid KW, Mann K, Hildenbrand S, Hefter H, Huber SM, Wieder T, Erhardt A, Häussinger D, Gulbins E, Lang F: Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nat Med* 2007; 13: 164-170.
- 164) Kinebuchi M, Matsuura A, Ohya K, Abo W, Kitazawa J: Contribution of Va24Vb11 natural killer T cells in Wilsonian hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 144-151.
- 165) Ohya K, Abo W, Tamaki H, Sugawara C, Endo T, Nomachi S, Fukushi M, Kinebuchi M, Matsuura A: Presymptomatic diagnosis of Wilson disease associated with a novel mutation of the ATP7B gene. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 124-126.
- 166) Lindquist RR: Studies on the pathogenesis of hepatolenticular degeneration. II. Cytochemical methods for the localization of copper. *Arch Pathol* 1969; 87: 370-379.
- 167) Pilloni L, Lecca S, Van Eyken P, Flore C, Demelia L, Pilleri G, Nurchi AM, Farci AM, Ambu R, Callea F, Faa G: Value of histochemical stains for copper in the diagnosis of Wilson's disease. *Histopathology* 1998; 33: 28-33.
- 168) Goldfischer S, Sternlieb I: Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Am J Pathol* 1968; 53: 883-901.
- 169) 松浦晃洋, 杵淵 幸: 遺伝性銅代謝疾患組織における銅沈着の定量的空間的検出. *SPring-8 メディカルバイオ・トライアルユース成果報告書* 2007; 1: 30-32.
- 170) Sternlieb I: Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology* 1968; 55: 354-367.
- 171) Hanaichi T, Kidokoro R, Hayashi H, Sakamoto N: Electron probe X-ray analysis on human hepatocellular lysosomes with copper deposits: copper binding to a thiol-protein in lysosomes. *Lab Invest* 1984; 51: 592-597.
- 172) Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R: Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 1948-1956.
- 173) Iorio R, D'Ambrosi M, Mazzarella G, Varrella F, Vecchione R, Vegnente A: Early occurrence of hypertransaminasemia in a 13-month-old child with Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 637-638.
- 174) Kalach N, Seidman EG, Morin C, Rasquin-Weber A, O'Regan S, Labergev JM, Blanchard H, Russo P, Paradis K: Acute liver failure from Wilson's disease in a five-year-old child. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 610-612.
- 175) Weiss KH: Wilson Disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., eds. *GeneReviews*(R). Seattle(WA), 1993. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK15121>)
- 176) Morita H, Ikeda S, Yamamoto K, Morita S, Yoshida K, Nomoto S, Kato M, Yanagisawa N: Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis: a clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol* 1995; 37: 646-656.
- 177) Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, Hiyamuta S, Ikeda S, Shimizu N, Yanagisawa N: A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995; 9: 267-272.
- 178) Sakiyama Y, Narita A, Osawa S, Nanba E, Ohno K, Otsuka M: Abnormal copper metabolism in Niemann-Pick disease type C mimicking Wilson's disease. *Neurol Clin Neurosci* doi: 10.1111/ncn3.122: 1-8, 2014.
- 179) Oder W, Grimm G, Kollegger H, Fencsi P, Schneider B, Deecke L: Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238: 281-287.
- 180) Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Arunodaya GR, Swamy HS: Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 907-909.
- 181) Bidaki R, Zarei M, Mirhosseini SM, Moghadami S, Hejrati M, Kohnavard M, Shariati B: Mismanagement of Wilson's disease as psychotic disorder. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 61 doi: 10.4103/2277-9175.100182.
- 182) Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23: 139-142.
- 183) Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG: Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979; 18: 205-211.
- 184) Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Young AB: Treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1987; 7: 209-220.
- 185) Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P: Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-319.
- 186) Hoogenraad TU: Zinc treatment of Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 240-241.
- 187) Cousins RJ: Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 65: 238-309.
- 188) Schilsky ML, Blank RR, Czaja MJ, Zern MA, Scheinberg IH, Stockert RJ, Sternlieb I: Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. *J Clin Invest* 1989; 84: 1562-1568.
- 189) Mizuochi T, Kimura A, Shimizu N, Nishiura H, Matsushita M, Yoshino M: Zinc monotherapy from time of diagnosis for young pediatric patients with presymptomatic Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 365-367.
- 190) Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ: Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology* 2009; 50: 1442-1452.
- 191) Shimizu N, Fujiwara J, Ohnishi S, Sato M, Kodama H, Kohsaka T, Inui A, Fujisawa T, Tamai H, Ida S, Itoh S, Ito M, Horiike N, Harada M, Yoshino M, Aoki T: Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl Res* 2010; 156: 350-357.
- 192) Cortese A, Zangaglia R, Lozza A, Piccolo G, Pacchetti C: Monitoring late complications of zinc treatment in Wilson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:

- 2449-2450.
- 193) Walshe JM: Management of penicillamine nephroopathy in Wilson's disease: a new chelating agent. *Lancet* 1969; 2: 1401-1402.
 - 194) Walshe JM: Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643-647.
 - 195) Taylor RM, Chen Y, Dhawan A: EuroWilson Consortium: Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1061-1068.
 - 196) Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML: Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
 - 197) Morita J, Yoshino M, Watari H, Yoshida I, Motohiro T, Yamashita F, Okano Y, Hashimoto T: Wilson's disease treatment by triethylene tetramine dihydrochloride (trientine, 2HCl): long-term observations. *Dev Pharmacol Ther* 1992; 19: 6-9.
 - 198) Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, Merle U, Ferenci-Foerster D, Maieron A, Stauber R, Zoller H, Schmidt HH, Reuner U, Hefer H, Trocello JM, Houwen RH, Ferenci P, Stremmel W; EUROWILSON Consortium: Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1028-1035.
 - 199) Kodama H, Murata Y, Iitsuka T, Abe T: Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans. *Life Sci* 1997; 61: 899-907.
 - 200) Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W: Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1189-1198.
 - 201) Walshe JM: Copper chelation in patients with Wilson's disease A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973; 167: 441-452.
 - 202) Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM: Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44: 490-493.
 - 203) Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly J: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 521-527.
 - 204) Harada M, Miyagawa K, Honma Y, Hiura M, Shibata M, Matsuhashi T, Abe S, Harada R, Tabaru A: Excess copper chelating therapy for Wilson disease induces anemia and liver dysfunction. *Intern Med* 2011; 50: 1461-1464.
 - 205) Shiono Y, Hayashi H, Wakusawa S, Yano M: Ultrastructural identification of iron and copper accumulation in the liver of a male patient with Wilson disease. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 54-60.
 - 206) Walshe JM: Wilson's disease; new oral therapy. *Lancet* 1956; 270: 25-26.
 - 207) Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I: The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 209-213.
 - 208) Shimono N, Ishibashi H, Ikematsu H, Kudo J, Shirahama M, Inaba S, Maeda K, Yamasaki K, Niho Y: Fulminant hepatic failure during perinatal period in a pregnant woman with Wilson's disease. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 69-73.
 - 209) 長嶋千佳, 矢上晶子, 山北高志, 松永佳世子: D-ベニシラミンによる増殖性天疱瘡. *Visual Dermatology* 2005; 4: 386-387.
 - 210) 早乙女敦子, 向井秀樹, 清水教一: Wilson 病患者に生じた蛇行性穿孔性弾力線維症. *皮膚病診療* 2009; 31: 1395-1398.
 - 211) Walshe JM, Yealand M: Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 86; 197-204: 1993.
 - 212) Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R: Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986; 27: 1377-1381.
 - 213) Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G: Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441-448.
 - 214) Petrasek J, Jirsa M, Sperl J, Kozak L, Taimr P, Spicak J, Filip K, Trunicka P: Revised King's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease. *Liver Transpl* 2007; 13: 55-61.
 - 215) Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, Belle SH, Squires RH, Sokol RJ; Pediatric Acute Liver Failure Study Group: Evaluation of the liver injury unit scoring system to predict survival in a multinational study of pediatric acute liver failure. *J Pediatr* 2013; 162: 1010-6. e1-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.021. Epub 2012 Dec 20.
 - 216) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班・編: 劇症肝炎の診療ガイド. 文光堂, 2010.
 - 217) Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, Williams R, Jalan R: Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002; 8: 962-967.
 - 218) Rustom N, Bost M, Cour-Andlauer F, Lachaux A, Brunet AS, Boillot O, Bordet F, Valla F, Richard N, Javouhey E: Effect of Molecular adsorbents recirculating system treatment in children with acute liver failure caused by Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 160-164.
 - 219) DuBois RS, Rodgerson DO, Martineau G, Shroter G, Giles G, Lilly J, Halgrimson CG, Starzl TE, Sternlieb I, Scheinberg IH: Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. *Lancet* 1971; 1: 505-508.
 - 220) Bellary S, Hassanein T, Van Thiel DH: Liver transplantation for Wilson's disease. *J Hepatol* 1995; 23: 373-381.
 - 221) 長坂博範, 小林邦彦, 高橋美智子, 大川正人, 渡辺 徹: 生体部分肝移植を施行した劇症肝炎型 Wilson 病の 1 症例. *肝胆膵* 1995; 30: 1023-1028.
 - 222) 小松陽樹, 乾あやの, 大川貴史, 宮川芳宏, 藤沢知雄, 上本伸二, 猪股裕紀洋, 田中紘一: 生体部分肝移植にて救命し得た溶血発作を伴う劇症肝炎型の Wilson 病 (Wilsonian fulminant hepatitis) の 1 女児例. *肝臓* 1996; 37: 224-249.
 - 223) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. *移植* 2014; 49: 261-274.
 - 224) Scilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I: Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19: 583-587.
 - 225) Komatsu H, Fujisawa T, Inui A, Sogo T, Sekine I, Kodama H, Uemoto S, Tanaka K: Hepatic copper concentration in children undergoing living related liver transplantation due to Wilsonian fulminant hepatic failure. *Clin Transplant* 2002; 16: 227-232.
 - 226) Asonuma K, Inomata Y, Kasahara M, Uemoto S, Egawa H, Fujita S, Kiuchi T, Hayashi M, Tanaka K: Living related liver transplantation from heterozygote genetic carriers to children with Wilson's disease. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 201-205.
 - 227) Wang XH, Cheng F, Zhang F, Li XC, Kong LB, Li GQ, Li J, Qian XF: Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Transpl Int* 2005; 18:

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針

- 651-656.
- 228) Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Steinmüller T, Bechstein WO, Becker M, Luck W, Schuelke M, Neuhaus P: Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin transplant* 1997; 11: 217-224.
- 229) Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, Del Gaudio M, Trevisan CP, Cillo U, Sturmiolo GC, Fagioli S; Monotematica AISF 2000 OLT Study Group: Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005; 11: 1056-1063.
- 230) Catana AM, Medici V: Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol* 2012; 4: 5-10.
- 231) Akyildiz BN, Yildirim S, Kondolot M, Arslan D: Is plasma exchange effective in prevention of hepatic transplantation in fulminant Wilson disease with hepatic failure? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 778-780.
- 232) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 2010; 45: 621-632.
- 233) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 2012; 47: 416-428.
- 234) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告(第一報)。移植 2013; 48: 362-368.
- 235) Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Ogawa K, Kanazawa H, Ogura Y, Okamoto S, Haga H, Ueda M, Egawa H, Kasahara M, Tanaka K, Uemoto S: Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 261-267.
- 236) von Herbay A, de Groot H, Hegi U, Stremmel W, Strohmeyer G, Sies H: Low vitamin E content in plasma of patients with alcoholic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease. *J Hepatol* 1994; 20: 41-46.
- 237) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T: Treatment and management of Wilson's disease. *Pediatr Int* 1999; 41: 419-422.
- 238) 厚生労働省：「日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会」報告書
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html>
- 239) 厚生労働省：平成24年「国民健康・栄養調査」結果
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html>
- 240) 山崎大治：低銅食について(資料 食品中の銅含有量及び常用量銅含有量)。会報 Will 15. ウイルソン病友の会事務局, 2003, 7-11.
- 241) Brewer GJ: Overview of management for the clinician: What's important and what's not. Brewer GJ ed. *Wilson's disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management*. Kluwer Acad Pub, Boston, 2001, 69-78.
- 242) Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Carelli G, Nobili V: Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med* 2005; 145: 139-143.
- 243) Askari FK, Aroonson AE, Darley FL, Johnson VD, Brewer GJ: Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 385-390.
- 244) Dastych M, Procházková D, Pokorný A, Zdrzil L: Copper and zinc in the serum, urine, and hair of patients with Wilson's disease treated with penicillamine and zinc. *Biol Trace Elem Res* 2010; 133: 265-269.
- 245) Lange J: Long-term treatment of Wilson's disease with D-penicillamine. Report on 20 cases. *Dtsch Med Wochenschr* 1967; 92: 1657-1662.
- 246) Goldstein NP, Tauxe WN, McCall JT, Randall RV, Gross JB: Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). Treatment with penicillamine and changes in hepatic trapping of radioactive copper. *Arch Neurol* 1971; 24: 391-400.
- 247) Berry WR, Aronson AE, Darley FL, Goldstein NP: Effects of penicillamine therapy and low-copper diet on dysarthria in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc* 1974; 49: 405-408.
- 248) Hoogenraad TU, Van Hattum J, Van den Hamer CJ: Management of Wilson's disease with zinc sulphate. Experience in a series of 27 patients. *J Neurol Sci* 1987; 77: 137-146.
- 249) Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, Barollo M, Zancan L, Fagioli S, Martinez D, Irato P, Sturmiolo GC: Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 936-941.
- 250) 清水教一, 藤原順子, 山口之利, 大西 真, 佐藤真理, 児玉浩子, 香坂隆夫, 藤澤知雄, 乾あやの, 玉井 浩, 位田 忍, 伊藤 進, 伊藤道徳, 堀池典生, 原田 大, 佐田通夫, 芳野 信, 青木継稔: 本邦における Wilson 病に対する酢酸亜鉛製剤(NPC-02)の有効性と安全性に関する検討。日本先天代謝異常学会誌 2008; 24: 71-80.
- 251) 清水教一: Wilson 病に対する亜鉛治療の実際。亜鉛栄養治療 2011; 2: 30-34.
- 252) 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.
- 253) Walshe JM: The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HCl (Trien 2HCl). *Prog Clin Biol Res* 1979; 34: 271-280.
- 254) Medalia A, Scheinberg IH: Psychopathology in patients with Wilson's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 662-664.
- 255) Krim E, Barroso B: Psychiatric disorders treated with clozapine in a patient with Wilson's disease. *Presse Med* 2001; 30: 738.
- 256) Kulaksizoglu IB, Polat A: Quetiapine for mania with Wilson's disease. *Psychosomatics* 2003; 44: 438-439.
- 257) Chroni E, Lekka NP, Tsibri E, Economou A, Paschalis C: Acute, progressive akinetic-rigid syndrome induced by neuroleptics in a case of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 531-532.
- 258) Kato O, Ota N: Risperidone and lithium for personality and behavioral changes with Wilson's Disease. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 368.
- 259) Loganathan S, Nayak R, Sinha S, Taly AB, Math S, Vaghese M: Treating mania in Wilson's disease with lithium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 487-489.
- 260) Rich AM, Lajoie TM: Wilson's disease -- Treatment of psychiatric manifestations in pregnancy. *Psychosomatics* 2012; 53: 175-177.
- 261) Davanzo R, Copertino M, De Cunto A, Minen F, Amaddeo A: Antidepressant drugs and breastfeeding: a review of the literature. *Breastfeed Med* 2011; 6: 89-98.
- 262) Bem RS, Muzzillo DA, Deguti MM, Barbosa ER, Werneck LC, Teive HA: Wilson's disease in southern Brazil: a 40-year follow-up study. *Clinics* 2011; 66: 411-416.
- 263) El-Karasy H, Fahmy M, El-Raziky MS, El-Hawary M, El-Sayed R, El-Koofy N, El-Mougy F, El-Hennawy A, El-Shabrawi M: A clinical study of

- Wilson's disease: the experience of a single Egyptian paediatric hepatology unit. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 125-130.
- 264) Wong RJ, Gish R, Schilsky M, Frenette C: A clinical assessment of Wilson disease in patients with concurrent liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 267-273.
- 265) 清水教一, 水口浩一, 井上美沙子, 小川絢子, 青木継稔: 全国調査からみた Wilson 病治療に関する検討. *日本先天代謝異常学会雑誌* 2009; 25: 170.
- 266) 清水教一, 井上美沙子, 小川絢子, 青木継稔: 全国調査からみた神経型・肝神経 Wilson 病の治療に関する検討. *脳と発達* 44 2012; S217.(学会抄録)
- 267) 清水教一: シンポジウム: 新しい治療法の適応とガイドライン Wilson 病. *日本先天代謝異常学会雑誌* 2011; 27: 25-30.
- 268) 青木継稔: Wilson 病研究の進展—わが国における Wilson 病患者の自然歴の解明と分子病態解析に関する研究—. *日本先天代謝異常学会雑誌* 2004; 20: 18-26.
- 269) 青木継稔: Wilson 病の全国追跡調査成績. *小児内科* 1991; 23: 1893-1898.
- 270) 青木継稔: 遺伝性銅代謝異常症の臨床とその分子病態. *Biomed Res Trace Elem* 2004; 15: 307-315.
- 271) Sokol RJ: *Copper metabolism and copper storage disorders*. 4th ed. Cambridge University Press, New York, 2014; 752.
- 272) Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH Jr, Fontana RJ, Lee WM, Schilsky ML; Pediatric and Adult Acute Liver Failure Study Groups: Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008; 48: 1167-1174.
- 273) Ohya Y, Okajima H, Honda M, Hayashida S, Suda H, Matsumoto S, Lee KJ, Yamamoto H, Takeichi H, Asonuma K, Endo F, Inomata Y: Re-evaluation of the indications for liver transplantation in Wilson's disease based on the outcomes of patients referred to a transplant center. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 369-373.
- 274) Markiewicz-Kijewska M, Szymczak M, Ismail H, Prokurat S, Teisseyre J, Socha P, Jankowska I, Chyżyńska A, Kaliciński P, Migdal M: Liver transplantation for fulminant Wilson's disease in children. *Ann Transplant* 2008; 13: 28-31.
- 275) Lee WM, Stravitz RT, Larson AM: AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. *Hepatology* 2011. (<http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf>.)
- 276) Jhang JS, Schilsky ML, Lefkowitz JH, Schwartz J: Therapeutic plasmapheresis as a bridge to liver transplantation in fulminant Wilson disease. *J Clin Apher* 2007; 22: 10-14.
- 277) Aydinli M, Harmanci O, Ersoy O, Iskit AT, Ozcebe O, Abbasoglu O, Bayraktar Y: Two unusual cases with Wilson's disease: hepatoma and fulminant hepatitis treated with plasma exchange. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 1989-1991.
- 278) Nagata Y, Uto H, Hasuike S, Ido A, Hayashi K, Eto T, Hamakawa T, Tanaka K, Tsubouchi H: Bridging use of plasma exchange and continuous hemodiafiltration before living donor liver transplantation in fulminant Wilson's disease. *Intern Med* 2003; 42: 967-970.
- 279) Chiu A, Tsoi NS, Fan ST: Use of the molecular adsorbents recirculating system as a treatment for acute decompensated Wilson disease. *Liver Transpl* 2008; 14: 1512-1516.
- 280) Stange J, Mitzner SR, Rislér T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, Klammt S, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Löht M, Liebe S, Schareck W, Hopt UT, Schmidt R: Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999; 23: 319-330.
- 281) Auth MK, Kim HS, Beste M, Bonzel KE, Baumann U, Ballauff A, Wallot M, Borchers T, Vester U, Grasemann C, Hauffa B, Hoyer PF, Gerken G, Voit T: Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 54-59.
- 282) Aagaard NK, Thomsen KL, Holland-Fischer P, Jørgensen SP, Ott P: A 15-year-old girl with severe hemolytic Wilson's crisis recovered without transplantation after extracorporeal circulation with the Prometheus system. *Blood Purif* 2009; 28: 102-107.
- 283) Morgan SM, Zantek ND: Therapeutic plasma exchange for fulminant hepatic failure secondary to Wilson's disease. *J Clin Apher* 2012; 27: 282-286.
- 284) Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, Miloh T, Willis A, Sturdevant M, Sakworawich A, Suchy F, Kerker N: Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011; 25: E52-60.
- 285) Scheinberg IH, Sternlieb I: Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975; 293: 1300-1302.
- 286) Sternlieb I: Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 531-532.
- 287) Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hederá P, Fink JK, Klün K: Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 364-370.
- 288) Messner U, Günter HH, Niesert S: Wilson disease and pregnancy. Review of the literature and case report. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202: 77-79.
- 289) 泉 陽一, 小川英伸, 児玉浩子, 菊池 陽: Wilson 病患者母親は母乳育児が可能か? *日本小児科学会雑誌* 2012; 116: 455.
- 290) Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Lee DY, Appelman H: Treatment of Wilson's disease with zinc. VI. initial treatment studies. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 633-638.
- 291) Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G: Wilson Disease: Clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115: 720-726.
- 292) Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM: Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr*. 1996; 128: 285-287.
- 293) Iwadate H, Ohira H, Suzuki T, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Orikasa H, Obara K, Kasukawa R, Sato Y: Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med* 2004; 43: 1042-1045.
- 294) Kumagi T, Horiike N, Michitaka K, Hasebe A, Kawai K, Tokumoto Y, Nakanishi S, Furukawa S, Hiasa Y, Matsui H, Kurose K, Matsuura B, Onji M: Recent clinical features of Wilson's disease with hepatic presentation. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1165-1169.
- 295) Kodama H, Fujisawa C: Copper metabolism and inherited copper transport disorders: molecular mechanisms, screening, and treatment. *Metallomics* 2009; 1: 42-52.
- 296) 青木継稔, 清水教一, 山口之利: Wilson 病の長期予後と問題点. *小児内科* 2001; 33: 921-928.
- 297) Pellicchia MT, Criscuolo C, Longo K, Campanella G, Filla A, Barone P: Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experi-

I 日本小児栄養消化器肝臓学会あるいは学会員が主となり、または他の学会や組織と共同で作成した診療ガイドライン・指針


- ence. *Eur Neurol* 2003; 50: 48-52.
- 298) Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravishankar S, Arunodaya GR, Vasudev MK, Swamy HS: Prognostic factors in patients presenting with severe neurological forms of Wilson's disease. *QJM* 2005; 98: 557-563.
- 299) Burke JF, Dayalu P, Nan B, Askari F, Brewer GJ, Lorincz MT: Prognostic significance of neurologic examination findings in Wilson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 551-556.
- 300) Burton K, Farrell K, Li D, Calne DB: Lesions of the putamen and dystonia: CT and magnetic resonance imaging. *Neurology* 1984; 34: 962-965.
- 301) Hölscher S, Leinweber B, Hefter H, Reuner U, Günther P, Weiss KH, Oertel WH, Möller JC: Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol* 2010; 64: 83-87.
- 302) 井上美佐子, 小川絢子, 清水教一, 関根孝司, 菅原由美, 栗山進一, 青木継稔: Wilson 病における予後に関連する因子に関する検討. *日本先天代謝異常学会雑誌* 2010; 26: 133.
- 303) Svetel M, Pekmezović T, Petrović I, Tomić A, Kresojević N, Jesić R, Kazić S, Raicevi R, Stefanović D, Delibasić N, Zivanović M, Kostić VS: Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. *Eur J Neurol* 2009; 16: 852-857.
- 304) Reynolds HV, Talekar CR, Bellapart J, Leggett BA, Boots RJ: Copper removal strategies for Wilson's disease crisis in the ICU. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 253-257.
- 305) Fischer RT, Soltys KA, Squires RH Jr, Jaffe R, Mazariegos GV, Shneider BL: Prognostic scoring indices in Wilson disease: a case series and cautionary tale. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 466-469.
- 306) Eghtesad B, Nezakatgoo N, Geraci LC, Jabbour N, Irish WD, Marsh W, Fung JJ, Rakela J: Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 467-474.
- 307) Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, Debray D, Wolf P, Vanlemmens C, Durand F, Calmus Y, Duvoux C, Dharancy S, Kamar N, Boudjema K, Bernard PH, Pageaux GP, Salamé E, Gugenheim J, Lachaux A, Habes D, Radenne S, Hardwigsen J, Chazouillères O, Trocetto JM, Woimant F, Ichai P, Branchereau O, Soubrane O, Castaing D, Jacquemin E, Samuel D, Duclos-Vallée JC: Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol* 2014; 60: 579-589.
- 308) Weiss KH, Schäfer M, Gotthardt DN, Angerer A, Mogler C, Schirmacher P, Schemmer P, Stremmel W, Sauer P: Outcome and development of symptoms after orthotopic liver transplantation for Wilson disease. *Clin Transplant* 2013; 27: 914-922.
- 309) Narumi S, Umehara M, Toyoki Y, Ishido K, Kudo D, Kimura N, Kobayashi T, Sugai M, Hakamada K: Liver transplantation for Wilson's disease in pediatric patients: decision making and timing. *Transplant Proc* 2012; 44: 478-480.
- 310) 日本肝移植学会: 肝移植症例登録報告. *移植* 2011; 46: 524-536
- 311) Cheng F, Li GQ, Zhang F, Li XC, Sun BC, Kong LB, Pu LY, Wang K, Qian XF, You W, You W, Wang XH: Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China. *Transplantation* 2009; 87: 751-757.
- 312) Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH: Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991; 100: 1129-1134.
- 313) Collins KL, Roberts EA, Adeli K, Bohn D, Harvey EA: Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1013-1016.
- 314) 朝比奈靖浩, 坂本直哉, 神山俊典, 田沢潤一, 西村正信, 佐藤千史, 丸茂文昭. 治療中止後急性肝不全と溶血性貧血を呈して死亡した Wilson 病の 1 例. *肝臓* 1992; 33: 649-653.
- 315) 稲毛康司: 思春期における健康問題 小児から成人への移行期小児医療の特性. *小児内科* 2007; 39: 1292-1296.
- 316) 楠 隆: 「薬に関する素朴な疑問」処方されている薬は、実際にはどのくらいが服用されているのでしょうか。アドヒアランスをあげるコツがあれば教えてください. *小児内科* 2008; 40: 243-245.
- 317) Wagner GJ, Ryan GW: Relationship between routinization of daily behaviors and medication adherence in HIV-positive drug users. *AIDS Patient Care and STDS* 2004; 18: 385-393.
- 318) Irvine L, Crombie IK, Alder EM, Neville RG, Clark RA: What predicts poor collection of medication among children with asthma? A case-control study. *Eur Respir J* 2002; 20, 1464-1469.
- 319) 木下博子: 服薬アドヒアランスを上げるための工夫・薬を飲めない子への対応. *小児科診療* 2011; 74: 729-732.

Wilson 病診療ガイドライン 2015 要約版

編集：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，ウイルソン病研究会，ウイルソン病友の会

■診断指針

- あらゆる年齢のどのような肝機能異常 (AST/ALT 異常のみ，慢性肝炎，急性肝炎，肝硬変，脾腫，劇症肝炎，肝細胞がん等) でも Wilson 病を鑑別しなければならない。
- 6 歳以降に発症した進行性の神経・精神症状 (構音障害，流涎，Parkinson 病様歩行などの錐体外路症状，けいれん，うつ症状，行動異常，情緒不安定等)，原因不明の血尿・蛋白尿，慢性関節炎，心筋症では，Wilson 病を疑って鑑別診断を行うべきである。
- Kayser-Fleischer 輪が認められれば，本症が強く疑われる。しかし，非常にまれに原発性胆汁性肝硬変や自己免疫性肝炎等でも認められることがある。Kayser-Fleischer 輪が認められなくても，本症を否定できない。
- 血清セルロプラスミンが 10 mg/dL 以下では本症が強く疑われる。10~20 mg/dL でも本症を鑑別しなくてはならない。
血清銅値が低値例では，本症が強く疑われる。稀に本症でも血清セルロプラスミン・銅値が正常のことがある。また，溶血発作型，劇症肝炎型では，血清銅濃度は正常~高値を示すことがある。したがって，血清銅および/またはセルロプラスミン値が正常でも，本症を否定できない。
- 1 日尿中銅排泄が 100 $\mu\text{g}/24$ 時間以上は本症の診断的価値が非常に高い。
- 上記で診断できない場合は，小児ではペニシラミン負荷試験を行う。ペニシラミン負荷試験で尿の銅排泄が 1,600 $\mu\text{g}/24$ 時間以上で本症とほぼ診断できる。
- ATP7B 解析で変異が 2 つ同定されれば，本症と確定診断できる。しかし，十数%の本症患者では変異が同定できない。したがって ATP7B に変異が同定されなくても，本症が否定されたわけではない。
- 肝組織の銅染色は感度が低いため，確定診断には銅濃度測定が必要である。肝生検による肝銅濃度が 250 $\mu\text{g/g}$ 乾重量以上であれば，本症とほぼ診断できる。しかし，非常にまれに胆汁うっ滞性肝硬変などの他疾患でも肝銅濃度が高い場合がある。一方，本症で重度肝硬変や劇症肝炎型では，肝細胞が脱落・喪失しているため，肝銅濃度が高値を示さない場合がある。
- 本症患者が診断されたら，家族，特に発端者の同胞に対して本症診断のための検査を行う。
- 本症診断のためのフローチャート (p.149， 13 参照) を示す。表 6 (p.148 参照) に示した臨床症状・所見のスコア表も診断に参考になる。ただし，無症状で，スコア 4 点では，保因者を完全には否定できない。

■治療指針

- 1) 治療薬として、キレート薬(トリエンチン、ペニシラミン)、亜鉛製剤がある。
- 2) 治療は、治療開始から数か月は初期治療を行い、体内に蓄積した銅を排泄させる。その後は維持治療を行う。維持療法は生涯必要である。
- 3) 発症前患者では、亜鉛製剤が第一選択薬である。
- 4) 肝型(急性肝不全、劇症型、溶血発作型、重度の肝硬変を除く)では、初期はキレート薬単独またはキレート薬と亜鉛製剤の併用で行う。キレート薬には、トリエンチンとペニシラミンがあり、ペニシラミンはキレート作用が強いが、副作用の頻度が高い。
- 5) 神経型の初期治療では、キレート薬による神経症状の初期増悪があるため、欧米では亜鉛製剤で開始することが推奨されている。ただし、治療効果がすぐには発揮されないため、トリエンチンとの併用も勧められている。ペニシラミンで治療を開始すると、一過性に神経症状が悪化する率が高い。トリエンチンでも一過性神経症状の悪化がみられることがある。
- 6) 急性肝不全型、劇症型、溶血発作型、重度肝硬変では、肝移植が適応になる。肝移植適応のスコア表が発表されている(p.153, 表7参照)。スコア11点未満では、血液透析や血漿交換などで救命可能である。11点以上では、原則肝移植が適応になり、肝移植の準備を速やかに行う。肝移植までの期間は、血液透析や血漿交換などの血液浄化療法で全身状態を改善させる。11点以上でも、血液浄化療法と内科的治療で改善し、移植を行わなくても救命しえる場合もある。劇症型、溶血発作型、重度肝硬変にペニシラミンを投与する場合は、高用量から開始すると症状を悪化させることがあるため、低用量から開始する。
肝移植後は、本症治療は不用である。
- 7) 維持期は亜鉛製剤またはキレート薬を使用する。
- 8) 治療薬の使用方法を表11(p.163参照)、病型による治療法を表10(p.163参照)に示す。
- 9) しばしば怠薬が問題になる。治療中は服薬アドヒアランス(コンプライアンス)に注意する。
- 10) 家族検索等で、発症前患者が診断された場合は、発症前患者にも本症治療を行う。