

＝総説＝  
ウイルソン病の遺伝的背景と薬物による除銅治療の進歩  
Genetic background and improved anti-copper treatment for Wilson disease

林 久男<sup>\*</sup>、服部亜衣、巽 康彰、加藤宏一  
Hisao Hayashi, MD, Ai Hattori, PhD, Yasuaki Tatsumi, PhD, Koichi Kato, MD

愛知学院大学薬学部薬物治療学講座  
Department of Medicine, Aichi Gakuin University School of Pharmacy, Nagoya

**Summary**

In 1993, ATP7B was cloned for Wilson disease, which was first described by Wilson SAK in 1912. The cloning not only supported its pathogenesis whereby cirrhosis was due to the functional defect of copper transport from the liver to bile, but also facilitated the definite diagnosis of this copper toxicosis associated with various clinical features, from cirrhosis to lenticular degeneration. A major genetic set was a compound heterozygote, and major mutations were 2871delC and 2333G>T in central Japan. ATP7B analysis may disclose the world-wide distribution of non-ATP7B idiopathic copper toxicosis. The clinical introduction of an oral copper chelater, penicillamine, markedly advanced the treatment of this disease. Now, the alternative chelater trientine and zinc acetate that blocks copper absorption in the gut are available. We comment on the problems regarding the prerequisites for ATP7B analysis and poor compliance and discontinuation of anti-copper regimens, which all are life-long, on fasting.

**Keywords:** Wilson disease, ATP7B gene, penicillamine, trientine, zinc acetate

**はじめに**

ウイルソン病の名称は、1912年、Wilson SAKのProgressive lenticular degeneration: a familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liverと題した200ページを超える大著に由来する<sup>1)</sup>。その後、本症では、銅の胆汁排泄が障害されるため、肝硬変に至ることが明らかになりhepatolenticular degenerationと呼ばれるようになった<sup>2)</sup>。1993年、3つのグループにより遺伝子がクローニングされ、肝細胞の銅輸送蛋白ATP7Bの機能欠損による常染色体性劣性遺伝の銅蓄積であることが証明された<sup>3,4,5)</sup>。患者の肝細胞から胆管に排出されない銅は、肝臓病の進行とともに全身臓器にも蓄積し種々の合併症を引き起こす。基礎疾患は銅による慢性肝障害で、溶血性黄疸発作は中期の急性合併症、錐体外路障害を中心病像とした神経症状は末期の慢性合併症である<sup>2,6,7)</sup>。

我が国でも2012年4月、ATP7B解析は本症の診断

検査として保険収載された。しかし、すべての患者がATP7Bのホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体保有者ではなく、どの研究施設でも責任遺伝子変異の不詳例がある。

幸い、1950年代に導入されたペニシラミンは、銅とキレートを形成して尿中に排され、本症の予後を劇的に改善する<sup>8)</sup>。このキレート薬の多彩な副作用を回避するため、第2の銅キレート薬として、トリエンチンが導入された<sup>9)</sup>。酢酸亜鉛は腸管上皮でメタロチオネインを誘導して、銅の吸収をブロックする<sup>10)</sup>。いずれの薬剤も空腹時摂取の終身継続が原則である。そのため、臨床的に怠薬も大きな問題である。有効な治療薬の登場をみた現在も、患者を100%満足させる治療法ではない現実を認識する必要がある。

**銅の代謝経路とその障害**

食物から腸上皮細胞に取り込まれた銅はATP7Aの働

<sup>\*</sup>Corresponding author  
Hisao Hayashi  
Tel: 052-757-6779 ; FAX: 052-757-6799  
<sup>\*</sup>E-mail address: hhayashi@dpc.agu.ac.jp

きで細胞内を通過して門脈に至る。肝臓に運ばれた銅は、肝細胞に取り込まれ、ATP7B の働きで内膜系に入り、セルロプラスミンなど銅蛋白の合成に利用される<sup>2,6)</sup>。過剰な銅はゴルジ経路で胆汁中に排泄される。ATP7A の欠損症であるメンケス病では腸管上皮内での銅輸送障害のため、出生直後より銅の欠乏症になる。ウイルソン病では、肝細胞の銅輸送蛋白 ATP7B の機能低下により、肝臓から胆汁への生理的銅排泄が障害される。また、銅のセルロプラスミンへの取り込みも障害され、診断にも使われる低セルロプラスミン血症となる<sup>11)</sup>。小児期の病変は肝臓に限局するが、年長児では種々の肝外病変が発生する。肝臓から他臓器への銅蓄積の広がり角膜の銅色素の確認で判定できる (Kayser Fleischer 角膜輪)。また、銅は溶血毒であるので、重度の黄疸から、急性肝不全に進展することがある。Wilson SAK の著わした論文の題名 (レンズ核変性と肝硬変) は本症の終末像である。二次性の銅過剰症として、飲料水やミルクの保存に使用された銅製品の関与する風土病<sup>12,13)</sup>と慢性胆汁うっ滞でも発生する。前者のインドとチロール地方で報告された小児疾患は衛生設備の改善で消滅した。いずれも家族性に発症していたので、遺伝的背景も疑われたが、遺伝子のクローニングには至っていない。後者の多くは外科的治療の普及で著減したが、内科的な疾患である原発性胆汁性肝硬変などでは銅蓄積が起こる。幸い、本邦で開発されたウルソデオキシコール酸がこれらの疾患に著効を示すので<sup>14)</sup>、銅中毒は問題にはなっていない。

### ウイルソン病の遺伝的背景

我々の患者の ATP7B 遺伝子の解析結果を Table 1 に示す。この中部地区では変異遺伝子の組み合わせは複合ヘテロ接合体保有者が多い。また、ホモ接合体保有も、血族結婚家系には限定されていない。責任遺伝子変異としては 2871delC と 2333G>T の 2 種で、約 40% を占める。また、我々が新規に同定した変異は 453delC、1947delG、2307G>T、2650del3、3029A>C、3451C>G、3643G>T の 7 種である。常染色体性劣性遺伝疾患として説明のつかないヘテロ接合体保有者、変異の非保有者が一割に達する。これらには MURR1 の解析も追加したが、変異は確認さ

Table 1 Mode of Inheritance in Our Patients

Mode of Inheritance	Number of Patients (total: 49)
Homozygous	11
Compound Heterozygous	32
Heterozygous <sup>#1</sup>	5
Normal Homozygous <sup>#1,2</sup>	1

#1: MURR1 was normal

#2: Idiopathic copper toxicosis was highly suspected.

れなかった。

この様に ATP7B の変異が多岐にわたるため、遺伝子診断の臨床導入を難しくしている。しかし、この遺伝子解析による診断能の信頼性は極めて高い。ウイルソン病の国際診断基準では<sup>15)</sup>、2つの変異同定は4点で、他の臨床情報がなくても、確定診断となる (例えば、家族検診で発端者と同じ変異を保有する乳幼児は将来必ず発病する) (Table 2)。しかし、ATP7B 解析結果が不完全 (責任変異体が1つないしゼロ) であってもウイルソン病 (正確には除銅治療の対象となる原発性銅過剰症) は除外できない。これは臨床的に本症と診断された患者の一部に ATP7B の遺伝子診断が不完全に終わる症例があるためである。その頻度は統計の取り方により異なるが、世界各地の施設に共通した解析結果である。

これは non-ATP7B の銅過剰症の存在を強く示唆する。実際、ATP7B がクローニングされた翌年、Scheinberg と Sternlieb は idiopathic copper toxicosis (ICT) の概念を提唱した<sup>16)</sup>。Scheinberg はウイルソン病では低セルロプラスミン血症のあることを発見した大家であるが<sup>11)</sup>、20人に1人は血清セルロプラスミン値が正常であることに悩み続けていた。ICT の特徴は、銅過剰は重篤であるが除銅治療にはよく反応する、神経障害など肝外病変がない、血清セルロプラスミン値は正常である、などである。この20年間、ICT を含めた第2の原発性銅過剰症の遺伝子検索が世界中で続けられている。その第1候補は犬の銅過剰症の MURR1 遺伝子であるが、ヒトでの責任変異の報告はない<sup>17)</sup>。従って、現時点では、肝組織の銅含有量 (最高2点) と尿中銅排泄の増加 (最高2点) を示す患者 (これら2つの診断基準を併せると最大限4点となり、かろうじて診断基準に達する) から、ウイルソン病の他の診断基準 (低セルロプラスミン血症は最高2点、KF 輪は2点、神経症状は2点など) のないことを確認する、一種の除外診断に頼ることになる。

### ICT は我が国にも存在する

前項で紹介した変異を保有しない1名の患者は血清セルロプラスミン値が正常で、肝外病変もなく、肝細胞には多数のマロリー体を確認したので、ICT と診断した<sup>18)</sup>。

ICT の存在を認識することの重要性は、肝不全に陥っても除銅治療によく反応するため、本症では肝移植を避けることができることにある。世界的に肝移植はウイルソン病の亜急性肝炎 (現在この用語は用いないが、本症では肝不全に陥ってからあらゆる保存治療に抵抗して1か月後には亡くなることが知られている) で初めて成功した。この神話があるため、臨床現場ではウイルソン病の肝不全には安易に移植を勧める傾向がある。我が国では、親 (変異ヘテロ接合体保有) ないし健康な同胞 (遺

Table 2 Medicines for Wilson Disease

Drug (Commercial Name)	Mechanism	Indications	Reactions
Penicillamine (Metalcaptase)	Cu chelater urinary excretion	Wilson disease Rheumatoid arthritis	multiple BMS
Trientine hydrochloride (metalite)	Cu chelater urinary excretion	Wilson disease intolerant to penicillamine	SLE anemia
Zinc acetate hydrate (Nobelzin)	Induction of metallothionein	(pre-symptomatic) (maintenance)	GI distress

BMS; bone marrow suppression, SLE; systemic lupus erythematosus, GI; gastrointestinal

伝的に健常か変異ヘテロ接合体保有)からの生体肝移植が一般的である<sup>19)</sup>。ATP7Bのヘテロ接合体保有者の肝臓にも十分な銅排泄能のあることが証明され、安全に実施されているが、不必要な移植は避けたい。

### 銅過剰症に対する薬物治療

1950年代、Walsheにより導入されたペニシラミンは、不治の病であった肝硬変代償不全による黄疸や腹水を持つ患者を社会復帰させるほど、本症の予後に革命をもたらした<sup>8)</sup>。その長期投与の有効性のため、幾多の副作用克服法も導入された。初期の発疹や発熱はアレルギー反応であるため、脱感作を行う。基本的に少量投与(例えば、300mg/日)から数週間かけて設定投与量まで増量するが、異常反応が発生すれば、極少量(例えば、50mg/日)から再開し、さらにゆっくり増量する。それでも異常反応が発生する時にはステロイドを併用する。長期投与中の副作用に重症筋無力症がある。これにはコリン作動薬が有効である。ペニシラミンには銅のキレート作用のほか、免疫抑制作用、繊維素であるコラーゲンの架橋形成阻害作用、ビタミンB6阻害作用も持つ。従って、ビタミンB6は必須併用薬である。その免疫抑制作用により抗リウマチ薬の一角を占める。コラーゲンの架橋形成阻害は創傷治癒を遅延させるので、感染症、手術前後、怪我の受傷時などでは中断する。銅のキレート治療を続けると、銅の体内利用が阻害されるため、血清セルロプラスミン値がさらに低下し、鉄が蓄積する<sup>20)</sup>。神経型では治療初期に症状の増悪することがあるので、設定投与量までの急速な増量には注意が必要である。

ペニシラミンには多彩な副作用があるため、Walsheは第2のキレート薬を開発した<sup>9)</sup>。そのトリエンチンのキレート力は少し弱いので、副作用も少ない。我が国ではペニシラミンに不耐性の症例に認可されている。神経型の初期増悪作用はないとされ、神経内科医に好まれている。ビタミンB6は不要であるが、キレート薬であるので、単独薬剤の空腹時投与が原則である。ペニシラミンとトリエンチンの除銅治療方針は、初期治療として蓄積した銅を排除する、維持治療として銅の蓄積を防ぐこ

とである。肝生検を繰り返して銅蓄積の有無を調べることは不可能に近く、尿中の銅排泄量をクレアチニン量で補正して、過剰な銅の残存を推定する。通常、初期治療期の投与量を半減して維持治療期に入る。

酢酸亜鉛は、Brewerにより導入・普及した銅の吸収阻害薬である<sup>10)</sup>。本剤の前投与により腸管上皮にメタロチオネイン(亜鉛チオネイン)を誘導し、食物として吸収された銅と置換(銅チオネイン)させ、糞便として脱落するまで銅チオネイン分子を腸上皮に留保することで、体内への吸収・輸送をブロックする。この作用機序はメタロチオネインとの親和性が、カドミウム>銅>亜鉛であることを利用したものである。この作用機序からも、Table 3で括弧内に記したように、未発病者とキレート剤により除銅された患者の維持治療として、古典派にも容認された。しかし、実際は、ウイルソン病の第1選択薬として世界を席捲しており、我が国にも亜鉛治療の支持者が多い。亜鉛治療は主に銅の吸収阻害であり、肝臓や脳のレンズ核に蓄積した銅を排除する能力は十分でない。体内には潜在的に毒性のある銅が長期にわたり保存されていることにも留意する必要がある。亜鉛治療では、尿中の銅排泄量をクレアチニン量で補正して、投与量を調節する。

ペニシラミンには重篤な副作用もあるが、それら乗り越えて、使用することにより、患者の長期予後が改善された。男性ないし女性患者の服薬中に生まれた胎児の催奇性は、2%前後で、健常人の妊娠・出産と変わらないとしたデータもある<sup>2)</sup>。この様に長期使用の種々の実績は後発の2剤には未だない。また、平成24年度の薬剤師国家試験に「貧血の症状が現れた場合、受診するよう患者に説明する」との設問が出題された。ペニシラミンは造血障害のため貧血を来す。トリエンチンの添付文書には「鉄欠乏性貧血の報告」とある。しかし、経口投与製剤で鉄の吸収阻害ないし鉄キレート作用のため、鉄欠乏を来す薬剤 - 鉄過剰症の治療に使用できる内服薬は、デフェラシロクス(エクジェイド<sup>®</sup>)が第1号である(2008年6月掲載)。従来からあるデフェロキサミンメシル酸(デスフェラール<sup>®</sup>)は注射剤である。

Table 3 Diagnosis of Wilson Disease Using International Scoring System<sup>15)</sup>

Typical clinical symptoms and signs		Other tests	
Kayser–Fleischer rings		Liver copper (in the absence of cholestasis)	
Present	2	>5x ULN (>4 μmol/g)	2
Absent	0	0.8-4μmol/g	1
Neurologic symptoms**		Normal (<0.8 μmol/g)	-1
Severe	2	Rhodanine-positive granules*	1
Mild	1	Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	
Absent	0	Normal	0
Serum ceruloplasmin		1-2x ULN	1
Normal (>0.2 g/L)	0	>2x ULN	2
0.1-0.2 g/L	1	Normal, but >5x ULN after D-penicillamine	2
<0.1 g/L	2	Mutation analysis	
Coombs-negative hemolytic anemia		On both chromosomes detected	4
Present	1	On 1 chromosome detected	1
Absent	0	No mutations detected	0
TOTAL SCORE	Evaluation		
4 or more	Diagnosis established		
3	Diagnosis possible, more tests needed		
2 or less	Diagnosis very unlikely		

\*If no quantitative liver copper available, \*\*or typical abnormalities at brain magnetic resonance imaging.  
ULN: upper limit of normal.

### 低銅食

有効な薬物治療法（安全で、効果は確実で、安価である）があれば、患者の日常生活に負荷を与えるべきではない。これらの観点から、私（HH）は恩師の Scheinberg と Sternlieb 両先生からウイルソン病の患者には食事指導はしないよう教えられた。銅は、食材に広く分布し、海産物（大海の銅含有量は大陸のそれより地域差は少ないと信じています）はともかく、野菜の銅含有量は、生育された土地の銅含有量に支配されるので、産地により大幅に異なる。低銅食を守れば、内服薬も不要で、毎月の通院も不要となれば患者の利益も大きい。しかし、現実には、低銅食を摂っても、除銅治療薬ないし亜鉛製剤の服用は避けられない。もし、薬剤が高価で副作用が容量依存性に出現するのであれば、例えば、6錠/日より3錠/日+低銅食がよい選択となる。しかし、現在使用できる薬剤の安全性はほぼ保障されているので、食事制限なしの内服剤 6錠/日の治療が患者の利益にかなうと考えられる。

### まとめ

ウイルソン病の遺伝的背景と薬物治療について概説した。Scheinberg の発見した低セルロプラスミン血症は患者の診断に道を開き<sup>11)</sup>、Walshe によるペニシラミンの導入で、治療法が確立した<sup>8)</sup>。ATP7B のクローニングから<sup>3,4,5)</sup>、その本態は肝疾患であることも確認された。ウイルソン病の研究が一段落した 1996 年、アメリカ肝臓学会は世界の研究陣を代表して Sternlieb に功労賞を贈った。2012

年 4 月より、我が国でも保険適応になった ATP7B の解析は、信頼性に高い診断法である。問題は主治医がウイルソンを疑う契機である。一旦ウイルソン病が疑われれば、血清セルロプラスミン値の測定や ATP7B 解析の依頼に至るのは一本道である。薬物治療の選択肢が広がったことは喜ばしい。とはいえ、毎日、2～3 回、空腹時に内服を繰り返すことは大変な負荷である。両親は、子供の病気に責任があるから、目の黒い間はしっかり内服治療を監視する。患者が親元を離れると怠薬や服薬中断になりやすい。これは、現在の薬物治療が、社会的に満足すべきものでないことを物語る。

従来通り、我が研究室では ATP7B の解析を実施しています。ご連絡ください。

### あとがき

薬学生には肝硬変に進展する病因としてウイルソン病（原発性銅過剰症）はよく理解してほしい。それは革命的（evolutional）な治療薬がいち早く導入された疾患であるから。ペニシラミンは不治の病を健常人と同じ人生を保障するまで有効であった。

Scheinberg (Fig. 1) と Sternlieb 先生は、既に亡くなりましたが、私（HH）の恩師です。従って私の考えは彼ら古典派に近く、亜鉛治療を導入した Brewer らの新しい治療方針には盲従できない。本書は老害を撒き散らす悪書であるかもしれない。

Scheinberg 先生の通称は、Big Doctor. で、実は 150 cm 強の小さな元米軍医。彼は、第二次世界大戦後の日本駐





Fig. 1 Dr. Scheinberg and the Hayashis

留中に、ウイルソン病患者の低セルロプラスミン血症を濾紙電気泳動法で証明した。彼の偉大な業績は今でも診断基準として残っている（10 mg 以下で2点）。ウイルソン病の低セルロプラスミン血症は ATP7B の欠損により銅の結合したホロセルロプラスミンの血中濃度が低下するため、①ホロセルロプラスミンが血中に出ない、②流血中に早く分解される、の2説がある。

Sternlieb 先生はドイツ語圏からの難民ユダヤで、Scheinberg の片腕として、米国東部のウイルソン病患者の治療に携わっていた。シェクスピアのような文筆家でもあり、私は研究の節目毎に彼のお世話になった。

「C 型肝炎には、鉄毒性が深く関与し、除鉄が有効である：ウイルスにはインターフェロンでしょう」

「ウイルソン病（原発性銅過剰症）では鉄が蓄積する：本当かね、字のまちがいじゃないの」

このような奇想天外な事実を世界に公表するにはシェクスピアに勝る文筆能が必要でした。非英語圏に育った我々に言葉のハンデは付きまとうものです。大切なことは真理を究めることでしょう。

#### 引用文献

- 1) Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-507.
- 2) Scheinberg HI, Sternlieb I. *Wilson's disease*. Saunders Co. Philadelphia, 1984.
- 3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1868-1877.
- 7) Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2098-2111.
- 8) Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487-495.
- 9) Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 319: 643-647.
- 10) Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-320.
- 11) Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 1952; 116: 484-485.
- 12) Tanner MS. Role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1074S-1081S.
- 13) Muller T, Feichtinger H, Berger H, Muller W. Endemic Tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. *Lancet* 1996; 347: 877-880.
- 14) Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987; 329: 834-836.
- 15) 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.
- 16) Scheinberg IH, Sternlieb I. Is non-Indian childhood cirrhosis caused by dietary copper? *Lancet* 1994; 344: 1002-1004.
- 17) Müller T, van de Sluis B, Zernakova A, van Binsbergen E, Janecke AR, Bavdekar A, Pandit A, Weirich-Schwaiger H, Witt H, Ellemunter H, Deutsch J, Denk H, Müller W,

- Sternlieb I, Tanner MS, Wijmenga C. The canine copper toxicosis gene MURR1 does not cause non-Wilsonian hepatic copper toxicosis. *J Hepatol* 2003; 38:164-168.
- 18) Hayashi H, Shinohara T, Goto K, Fujita Y, Murakami Y, Hattori A, Tatsumi Y, Shimizu A, Ichiki T. Liver structure of a patient with idiopathic copper toxicosis. *Med Mol Morphol* 2012; 45: 105-109.
- 19) 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.
- 20) Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, Mabuchi H, Kono S, Miyajima H. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3147-3151.