

NEJM C プリント

Wilson 病(WD) Mayo Clin Proc.2003;78:1126-1136

【本症例で残る疑問点と今後にかす点】

- 下痢の原因→Wilson 病に消化器症状は好発症状ではない
本症例は非特異的な主訴で発見
若年発症の肝硬変が診断に結びついた
- どのような時に Wilson 病を疑うのか？年齢・症状など

【病態生理】

銅は胃～十二指腸で吸収され、排泄は胆道のみ。

吸収された銅はアルブミンと結合し、肝細胞に取り込まれる。肝細胞内での代謝、過剰な銅への胆汁排泄には ATP7B が関与する。

ATP7B は銅をゴルジ体に輸送し、アポセルロプラスミンと銅を結合させ、ホロセルロプラスミンとして血中、胆汁に放出する。この ATP7B のミスセンス変異によって WD が発症する。変異部によって phenotype が変わる(ex 遅発性、劇症肝炎)。

肝細胞内でのアポセルロプラスミンと結合できなかった過剰な銅が血中に流れ出て全身の臓器に沈着し、臓器障害を引き起こすとされる。

欧米での最も高頻度の変化は H1069G(40%)、アジアでは A778L

→蛋白の産生が欠損、folding がなくなる、細胞内輸送機能が低下

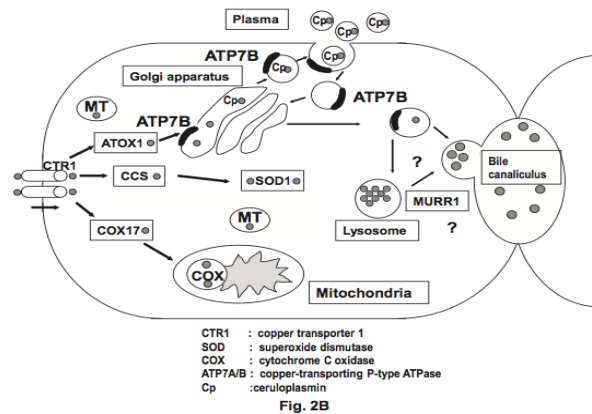


Fig.1 Copper metabolism in the normal hepatocytes

【臨床症状】

- 肝臓：急性肝炎～慢性肝炎、肝硬変、劇症型肝不全など多彩
- 神経：基底核の障害で Parkinsonism、振戦、痙攣、失調 etc
- 血液：Coombs 陰性の溶血性貧血
- 眼：Kayser-Fleischer 輪
- 腎臓：Fanconi 症候群、尿管結石
- 筋骨格：関節痛・拘縮、横紋筋融解症

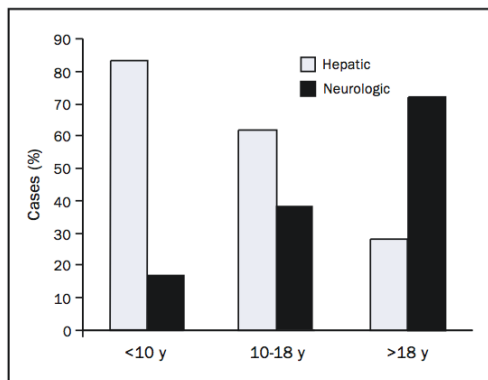


Figure 3. Distribution of hepatic and neurologic manifestations of Wilson disease by age. Note that hepatic manifestations predominate in the pediatric age group in contrast to the neurologic manifestations in individuals older than 18 years.

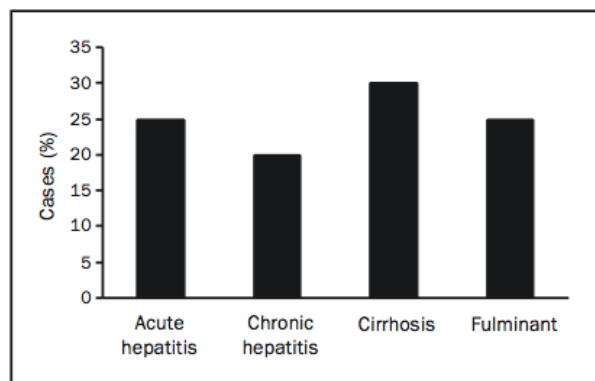


Figure 4. Distribution of hepatic presentations of Wilson disease.

【診断のポイント・検査】

まずは疑う事が重要！

軽度の肝機能障害、または肝機能障害(40%)と神経学的異常の時に疑う

上記に加え、家族歴のあるときは特に！40歳未満の若年者に多い！

→初期検査としてはセルロプラスミン(①)を測定(ただし、妊娠では偽上昇)

ただし、Acute phase proteinなのでWDの20%では正常下限まで上昇しうる(過去との比較を)、またその他の原因による肝硬変でも低下しうる。(多面的診断を)

24時間尿におけるCu(②)の増加は脂質異常症でも認められる。未治療のWDではcut offは1600 μ gとすべき。(診断基準では40 μ g)

Kayser-Fleischer 輪(③)は神経障害を有する患者で98%に見られるが、肝機能障害のみの患者では50%にしか認められない(晩期の所見)

画像ではMRIが基底核・中脳・橋の萎縮、白質の変化(ただし非特異的)

肝生検が最も重要

・銅染色は非特異的…PBC,PSC,AIH,家族性高Chol血症でも銅過剰に

・**組織の銅定量が特異的…250 μ g以上は感度83.3%、特異度98.6%**

c.f)本症例では1369 μ g/dry weight

遺伝子検査はphenotypeとの相関を見ることが出来る(が特殊検査)

【治療】

①食事 銅が多い食品を避ける ex)エビ、カニ、チョコレート、レバー

②D-ペニシラミン 1-2g/day 分4

神経障害がある患者で第一選択

副作用が多く、治療継続が困難になる事も多い

ex)過敏性反応(皮疹・発熱・リンパ節腫長)→抗ヒスタミン薬、ステロイド投与

稀に致死的な白血球減少、血小板減少→治療中断

長期的には皮膚、関節、軟部組織に障害がくる事も

③トリエンチン 1-2g/day 分3

神経障害がない患者では第一選択に

D-ペニシラミンより副作用が少ない

一番重要な副作用は鉄芽球性貧血。そのほかループス様症候群・腎症、関節炎

★本症例では神経障害を認めなかったためトリエンチンで治療

④亜鉛 50-75mg/day 分2-3

内因性の金属キレート作用を有するmetallothionenを誘導する

⑤肝移植

キレート療法に不応性の時、非代償性の肝不全の時