

## 総説

# Wilson 病に対する 亜鉛治療の実際

東邦大学医療センター大橋病院小児科 清水教一

### 要約

Wilson 病は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。肝臓をはじめ、中枢神経および角膜などに銅の蓄積が生じ、それらの臓器障害を引き起こす。三主徴は、肝硬変、錐体外路症状ならびに Kayser-Fleischer 角膜輪である。本症は、無治療にて放置されれば肝不全によって死亡したり、神経障害にて心身ともに荒廃する極めて予後不良な疾患である。しかし、治療可能な数少ない先天性代謝異常症のひとつでもある。本症の治療薬として、2種類の銅キレート薬（D-ペニシラミンと塩酸トリエンチン）、ならびに亜鉛薬（酢酸亜鉛）が使用されている。これらのうち、酢酸亜鉛は2008年春から使用可能となった。今後は、この亜鉛薬の使い方が治療の重要なポイントになると考えられる。それぞれの薬剤の特性を考慮し、今後の Wilson 病治療における亜鉛薬治療の適応を次のように考えたい。①発症前ならびに症状と検査所見が安定している治療維持期の症例は、亜鉛薬の単剤治療の適応となると考えられる。②亜鉛には肝庇護作用があるため、軽度から中等度の肝障害を有する症例の初期治療は酢酸亜鉛単剤で可能と考えられる。③銅キレート薬と酢酸亜鉛薬の併用は、極めて強い除銅効果を有しており、重症の Wilson 病症例における初期治療には併用療法が良いと考えられる。

### 緒言

Wilson 病は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。原因遺伝子は染色体13番長腕14.3に位置する *ATP7B* である。この遺伝子から産生される蛋白は、肝臓から胆汁中への銅の排泄とアポ型セルロプラスミンへの銅の受け渡しをつかさどっていると考えられている。この遺伝子・蛋白の障害によって生じる本症の病態の中心は、肝臓からの銅排泄障害による銅蓄積である。肝臓をはじめ、中枢神経、角膜、腎臓など、種々の臓器に銅が蓄積し、それらの臓器障害が生じる。また、血清セルロプラスミン値低下という、本症に特徴的な血液生化学的異常所見を引き起こす。Wilson 病の三主徴は、肝硬変、

錐体外路症状ならびに Kayser-Fleischer 角膜輪である。その他に、精神障害や腎障害などもみられる。本邦における発症頻度は35,000～45,000人に1人と考えられており<sup>1)</sup>、先天性代謝異常症としては比較的頻度が高い。また、発症年齢は2～50歳代と幅広く分布している<sup>1)</sup>。特徴的な検査所見は、前述した血清セルロプラスミン値低下の他に、尿中銅排泄量増加（100  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ あるいは0.2  $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}$  以上）や肝銅含量の著増（200  $\mu\text{g}/\text{g wet tissue}$  あるいは250  $\mu\text{g}/\text{g dry tissue}$  以上）などである。

Wilson 病は進行性であり、無治療にて放置されれば肝不全で死亡したり、神経障害で心身ともに荒廃する予後不良な疾患である。しかし、本症は治療可能な数少ない遺伝病の一つでもある。銅



キレート薬や亜鉛薬による治療法が確立されており、早期から適切な治療が行われれば、十分な社会復帰や発症の予防が可能である。特に、亜鉛薬は本邦では2008年に認可・販売開始された最も新しいWilson病治療薬である。本薬剤の導入により、本症に対する治療の幅が広がったと言える。本稿にて筆者は、Wilson病における亜鉛薬治療を中心に、本症の治療について解説する。

## 1. Wilson病治療の基本方針

Wilson病治療の基本方針は、薬物療法による除銅と低銅食療法である。また、劇症型Wilson病症例やキレート薬等のコンプライアンスが悪く病状が進行した症例など、急性あるいは慢性に肝不全に陥った症例には肝移植が行われる<sup>2)</sup>。薬物療法は2種類の銅キレート薬、D-ペニシラミンおよび塩酸トリエンチン、と酢酸亜鉛である。今後は各症例の病型、重症度ならびに経過によってそれぞれの治療薬を使い分けることが必要であると考えられる。

## 2. D-ペニシラミン

Wilson病のペニシラミン療法は、1956年に英国のWalsheにより初めて報告された<sup>3)</sup>。これにより、本症の予後は劇的に改善することとなった。優れた除銅効果を持つキレート薬である。現在も、D-ペニシラミンは本邦におけるWilson病治療の第一次選択薬である。本薬剤は、血液中の銅と結合し尿中に排泄させる。そのため、服用中は尿中銅排泄量が常に高値となる。投与方法は、15～25mg/kg/日を食間空腹時に2～3回に分けて内服する。重要な点は、必ず空腹時（食前1時間もしくは食後2時間以上あけて）に内服することである。食事の直前や直後に服用すると、食事の金属と結合して血液中に吸収されなくなり効果が激減する。実際、食直後の内服を続けていたため、症状が進行して不可逆的な障害を残した例が存在する。治療を開始するときは、維持量の1/2程度の少量から開始し、数週間かけて維持量まで増

量する。本薬剤の欠点は、副作用の出現頻度が20～25%と高いことである<sup>4)</sup>。また、神経症状を認める症例では、一過性に神経症状を悪化させる可能性がある。なお、治療により症状が安定し、基礎銅排泄量（Wilson病治療薬を服用しない状態での1日尿中銅排泄量）が50～70μg/日以下となった症例（治療維持期）では、投与量を10～15g/kg/日に減量することができる。

## 3. 塩酸トリエンチン

本邦におけるWilson病の第二次選択薬である。D-ペニシラミンが副作用等により使用できない例や効果が乏しい例に用いられる。また、神経症状に対する治療効果が高いとの報告があり<sup>5)</sup>、神経症状がみられる症例に対しては初めから使用することもある。用量としては、40～50mg/kg/日を分2～3にて内服する。本薬剤も、D-ペニシラミンと同様食間空腹時に服用する必要がある。治療維持期では20～25mg/kg/日まで減量できる。本薬剤の利点は副作用がほとんどみられないことである。欠点は、銅キレート効果がD-ペニシラミンより劣ることであるが、その分多量に服用することで生物学的にはほぼ同等の効果を得ることができると考えられる。

## 4. 酢酸亜鉛

本邦では2008年4月に認可され販売が開始された。米国では1997年に、欧州では2004年から導入されている。

### a. 作用機序

亜鉛薬は、腸管からの銅の吸収を阻害することにより除銅を行うと考えられている<sup>6,7)</sup>。亜鉛は腸管粘膜上皮細胞において金属キレート化作用のある蛋白、メタロチオネインの産生を誘導する。メタロチオネインは銅との親和性が高い。そのため食事の銅は優先的に錯体を形成し腸管粘膜細胞内にとどまる。そして、これらの細胞の剥落とともに糞便中に排出される。その結果、亜鉛製剤



は食事の銅の血液中への移行を阻害すると考えられている<sup>6,7)</sup>。さらに、唾液中や消化液中に含まれる、本来再吸収される内因性の銅の再吸収を阻害することにより、わずかずつではあるが銅排泄の促進を行う。また、吸収され血液中に入った亜鉛は、肝細胞中のメタロチオネインの産生を誘導する。これが肝細胞中に蓄積した銅と結合して無毒化することにより、肝庇護作用を発揮すると考えられている<sup>8)</sup>。

### b. 投与量・投与方法

亜鉛として75～150mg/日（成人）あるいは50～75mg/日（小児）を分3（50mg/日は分2）内服にて投与する（表1）。服用方法は、食前1時間もしくは食後2時間に内服する。亜鉛は、繊維質や乳製品などと結合する性質がある。そのため、それらを含む食事や飲み物と一緒に服用すると吸収が阻害される<sup>9,10)</sup>。そのため、食事から一定の時間を空けることが望ましい。また、銅キレート薬と併用する場合は、それぞれの薬剤の服薬時間を最低でも1時間以上ずらす必要がある。これは、銅キレート薬と亜鉛が消化管内にて結合してしまい、両方の薬剤の効果とも消失してしまうのを防ぐためである。なお、酢酸亜鉛の投与量は、初期治療と治療維持期においても変化しない。

### c. 治療、管理指針（表2）

Wilson病に対する酢酸亜鉛の治療効果をみるには、銅の吸収と排泄の収支バランスを検討する必要がある。亜鉛薬治療により、尿中銅排泄量は低下する。Brewerらは、銅収支をみるための指

表1 年齢別の酢酸亜鉛投与量

年齢（歳）	投与量（mg/day）	投与回数
1～5	50	分2
6～15	75	分3
16<	150	分3

表2 酢酸亜鉛治療中の管理指標

・尿中銅排泄量：50～125 $\mu\text{g}/\text{日}$ （24時間尿）あるいは0.1 $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}$ （1回尿）以下
・尿中亜鉛濃度：2.0mg/日（24時間尿）あるいは1.8 $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}$ （1回尿）以上（服薬コンプライアンスの確認も尿中亜鉛濃度測定にて行う）

標として24時間尿中銅排泄量を管理指標とし、その管理閾値を125  $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下とすることを提唱している<sup>11)</sup>。また、外来診療の時など1回尿で見ると場合には、0.1  $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}$ 以下に維持することが良いと考えられる<sup>12)</sup>。また、亜鉛薬がきちんと吸収されているか、あるいは服薬コンプライアンスを評価するには、尿中亜鉛排泄量の測定が有用であると考えられる<sup>11)</sup>。

### d. 副作用

本邦における酢酸亜鉛薬での長期投与試験の結果では、副作用出現の頻度は、91.9%と高率であったが、重篤なものはなく、すべて軽度の副作用であり、本薬剤での治療を中止した症例は見られなかった<sup>12)</sup>。臨床症状として発現頻度が高いものは、胃部不快感や悪心などの消化器症状であり、臨床検査にてはリパーゼとアミラーゼの上昇が高頻度に認められた<sup>12)</sup>。

### e. 亜鉛薬の欠点

酢酸亜鉛薬による除銅は、その作用機序よりゆっくりと進む。そのため、銅キレート薬と比較すると、銅代謝を改善させるまでに時間がかかる。特に神経症状などは、その間に進行・悪化してしまうことが懸念される。

## 5. Wilson病の肝機能障害に対する亜鉛薬治療

筆者は、肝機能障害にて発見、診断されたWilson病症例の初期治療薬としての酢酸亜鉛の治療効果を、D-ペニシラミンと比較検討した。いずれも肝機能障害を契機にWilson病と診断された8症例であり、年齢は5歳から12歳、そのうち6例の治療をD-ペニシラミンで、2例を酢酸亜鉛で行った<sup>13)</sup>。全例肝機能障害は速やかに改善し、肝機能障害に対する酢酸亜鉛の治療効果はD-ペニシラミンと同等かそれ以上であると推察された<sup>13)</sup>。酢酸亜鉛による治療では、本症の銅代謝を改善するのに銅キレート薬よりも時間がかかる。しかし、酢酸亜鉛を服用した2例ともす



みやかに肝機能が改善していたのは、亜鉛により肝細胞中のメタロチオネインが誘導され、銅と結合して肝庇護作用を発揮したためと考えられた<sup>8,13)</sup>。このことより、発症前の症例のみならず、肝障害を有する症例も、亜鉛単剤による治療の適応になると思われる。

## 6. 神経症状を呈する Wilson 病に対する亜鉛薬治療

神経症状を呈する Wilson 病の初期治療にて最も問題となるのが、治療による神経症状の一時増悪である。Brewer らの報告では、D-ペニシラミン治療では神経症状を有する症例の約 50% に、また塩酸トリエンチン治療では約 20% にこの一時増悪がみられる<sup>14,15)</sup>。一方亜鉛薬治療では神経症状の一時増悪はみられない。しかし、本薬剤では Wilson 病の銅代謝の改善効果がでるまでに時間がかかる。そのため、その間に神経障害が進行する危険性が高い<sup>8)</sup>。神経症状を呈する Wilson 病症例の初期治療を、酢酸亜鉛単剤で行うことは困難であると考えている。これらの症例の治療は塩酸トリエンチンにて開始するのが良いと思われる。筆者の経験では、塩酸トリエンチン治療においても神経症状の悪化はみられるものの、その頻度は低く、また悪化の程度も軽い。また、筆者は神経症状が急速に進行し、銅キレート薬での治療にもかかわらず発症後約 2 か月弱で寝たきりになった本症の小児例に対し、塩酸トリエンチンと酢酸亜鉛の併用療法が極めて有効であった経験を持っている。重篤な神経症状を呈する本症症例に

表 3 Wilson 病における亜鉛薬治療の適応

亜鉛薬単剤投与
・発症前ならびに治療維持期の症例
・軽～中等症の肝障害を有する症例
銅キレート薬と亜鉛薬の併用
・肝障害、神経障害のいずれかあるいは両方が重症な症例

対して、塩酸トリエンチンと酢酸亜鉛の併用療法が選択肢の一つとして検討されるべきであると考えられる。

## まとめ

まとめとして、Wilson 病治療における亜鉛薬使用の適応を考える (表 3)。

- ①発症前ならびに、症状と検査所見が安定している治療維持期の症例は、亜鉛薬の単剤治療の適応となると考えられる。亜鉛薬は重篤な副作用がなく、また服用量も 1 日 2～3 cap のため、より飲みやすいと思われる。亜鉛薬の欠点である治療効果発現までに時間がかかることは、これらの症例では特に問題とならない。
- ②発症後症例の初期治療に関しては、亜鉛には肝庇護作用があるため、軽度から中等度の肝障害 (肝代償不全の生じていない症例) に対しては、酢酸亜鉛薬単剤での治療が可能と考えられる。
- ③銅の排泄促進を行う銅キレート薬と銅吸収阻害薬である酢酸亜鉛薬の併用は、極めて強い除銅効果を有する。肝障害、神経障害を問わず、重症の Wilson 病症例における初期治療には、これら 2 剤の併用療法が良いと考えられる。

## ◆文 献

- 1) Aoki T, et al : Nationwide survey of clinical feature of Wilson's disease in Japan. In Lam STS, Pang CCP, eds, Neonatal and Perinatal Screening : The Asian Pacific Perspectives, The Chinese University Press, Hong Kong, 1996
- 2) 藤澤知雄 : わが国における Wilson 病の肝移植、適応と移植成績. 医学のあゆみ 216 : 823-827, 2006
- 3) Walshe JM : Penicillamine a new oral therapy for Wilson's disease. Am J Med 21 : 487-495, 1956
- 4) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T : Treatment and management of Wilson's disease. Pediatr Intr 41 : 419-422, 1999
- 5) 清水教一, 青木継稔 : 神経症状を呈した Wilson 病症例に対する銅キレート薬治療に関する検討. 日小児臨薬理会誌 17 : 95-97, 2004
- 6) Lee D-Y, Brewer GJ, Wang Y : Treatment of



- Wilson's disease with zinc. VII. Protection of the liver from copper toxicity by zinc-induced metallothionein in a rat model. *J Lab Clin Med.* 114 : 639-645, 1989
- 7) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al : Treatment of Wilson's disease with zinc : X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med.* 120 : 380-386, 1992
  - 8) Brewer GJ, Askari FK : Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol.* 42 Suppl (1) : S13-21, 2005
  - 9) Oelshlegel Jr FJ, Brewer GJ : Absorption of pharmacologic dose of zinc. *Zinc Metabolism: Current Aspects in Health and Disease.* Alan R Liss, Inc., New York, pp299-316, 1997
  - 10) Pecoud A, Donzel P, Schelling JL : Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 17 : 469-474, 1975
  - 11) Brewer GJ, et al : Treatment of Wilson's disease with zinc: XV Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 132 : 264-278, 1998
  - 12) 清水教一, 他 : 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. *日先天代謝異常会誌* 24 : 71-80, 2008
  - 13) 清水教一 : Wilson病. *日先天代謝異常会誌*, 27 : 25-30, 2011
  - 14) Brewer GJ, et al : Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 44 : 490-493, 1987
  - 15) Brewer GJ, et al : Double blind study of initial therapy of neurological Wilson's disease (abstract) . *J Invest Med* 51, 2003