

# ウィルソン病と酸化ストレス

大阪医科大学小児科 玉井 浩

## 要約

肝臓に蓄積した過剰の銅はメタロチオネイン (MT) の生合成を誘導し、Cu-MT として蓄積する。MT 生合成の許容量をこえて銅が蓄積すると、肝臓の可溶性蛋白質に非特異的に結合する。Cu-MT や MT と結合していない Cu からフリーラジカルや活性酸素、過酸化脂質が生成される。このフリーラジカルによって、人におけるプリン体最終代謝産物である尿酸がさらに酸化的分解されアラントインの増加へとつながる。このアラントイン増加をウィルソン病患者サンプルに認めたことによって、体内で遊離銅による酸化ストレスが亢進していることが証明された。さらに、ウィルソン病患者でみられる脂肪肝も肝細胞内の銅が関与する続発性 NASH と同じ病態と考えられ、抗酸化ビタミンであるビタミン E の投与によって、肝障害は改善される可能性が示唆された。症例数は少ないが、ビタミン E 投与によって、それまで改善されなかった肝障害の数値 (AST, ALT) が低下したことが確認された。

## はじめに

1912 年、Wilson は 'progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver' として肝硬変を伴う家族性進行性レンズ核変性症を報告している<sup>1)</sup>。それまでに報告されていた症例との類似点などを指摘し、やがてウィルソン病の疾患概念が確立されていった。

1913 年、Rumpel は本疾患患者脳に銅が過剰に蓄積していることを明らかにし、その後、肝臓、角膜、腎臓、脾臓などの臓器にも銅が異常蓄積していること、さらに尿中に銅が大量に排泄されていることや血清セルロプラスミン値が著明に低値であることが報告され<sup>2)</sup>、本疾患は銅代謝異常に起因する疾患であることが明らかとなった。さらに家系分析から常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝病であることも明らかにされた。

1993 年には、13 番染色体長腕 14.3 に存在する本疾患の責任遺伝子がクローニングされ<sup>3,6)</sup>、その遺伝子から作られる蛋白は 6 個の銅結合部位をもつ膜蛋白であり ATP-7B と命名された。

## 1. 臨床症状

この ATP-7B が機能しないため、肝細胞内に銅が蓄積しているのがウィルソン病である。肝細胞に蓄積した銅はセルロプラスミンに組み込まれず血中セルロプラスミンは著明低値を示す。そのため、銅はアルブミンと結合して血液を通して臓器に運搬され、角膜や脳 (基底核)、腎臓などに蓄積していく (図 1)。そのため、小児期では肝型が多く、劇症肝炎型を含めて肝不全例が比較的高い頻度で見られる。治療法のない頃、あるいは適切な治療がなされない場合には脳に蓄積した銅のために構音障害、不随意運動などの神経症状 (神

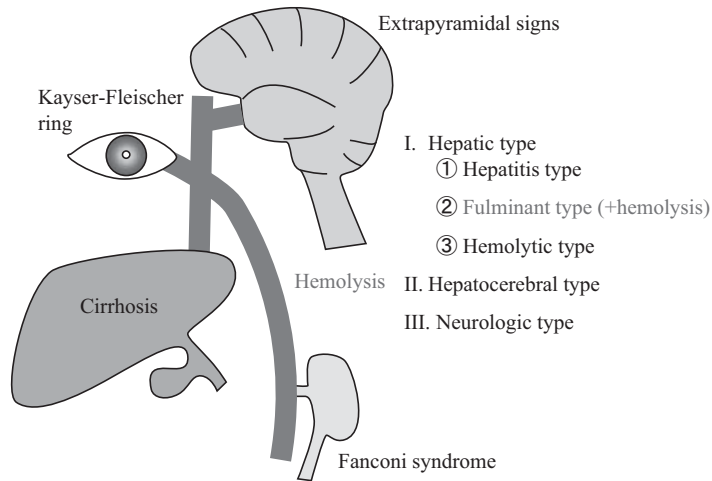


図1 Clinical manifestations in Wilson's disease

経型)が成人期に見られ, Kayser-Fleischer 輪(角膜周囲に緑褐色~黒緑色の輪状の色素沈着)も蓄積が進んだ場合に見られる。また, 腎尿細管機能障害を合併して二次性ファンコニー症候群, 腎結石を呈することがある<sup>7)</sup>。

## 2. 酸化ストレスの関与 (1)

病態に酸化ストレスが関与する場合, 遊離で存在する銅によるフリーラジカルの関与が考えられる。

肝臓に蓄積した過剰の銅はメタロチオネイン(MT)の生合成を誘導し, Cu-MTとして蓄積する。MT生合成の許容量をこえて銅が蓄積すると, 肝臓の可溶性蛋白質に非特異的に結合する。Cu-MTやMTと結合していないCuから, 下記のようにフリーラジカルを生成し, 活性酸素が生成される。

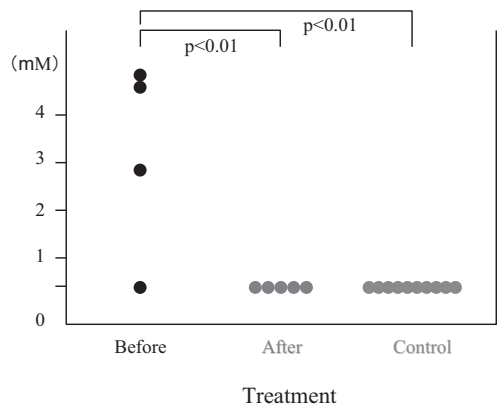
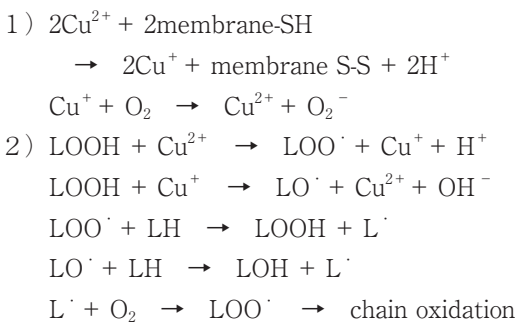


図2 Loosely-bound Copper

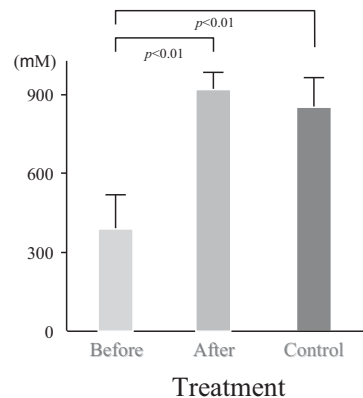


図3 血中総ラジカル補足能 (TRAP) (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter)

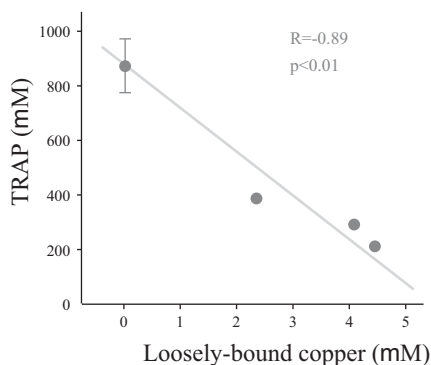


図4 Correlation between loosely-bound copper and TRAP

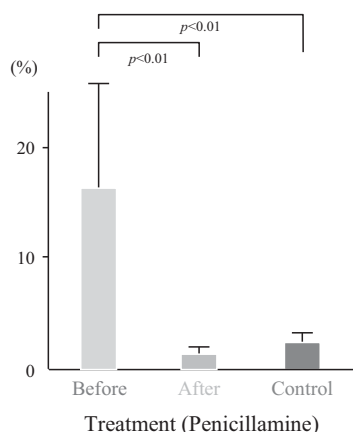


図5 Allantoin / UA ratio

図2に示すように、血中 loosely-bound copper と呼ばれる容易に遊離してしまう銅の量を測定すると、ペニシラミンによる治療前には測定が可能であった。図3では、ペニシラミン治療前後の血中抗酸化レベルを調べると、総ラジカル補足能 (TRAP; Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter) は治療前に有意に低値を示していた。血中 loosely-bound copper と総ラジカル補足能とは逆相関を示し (図4)、遊離銅の出現は血中抗酸化レベルを低下させていることが分かる。

一方、体内のプリン体は代謝され、人では尿酸が最終産物となる。しかし、ウィルソン病患者の治療前では、とくに溶血等の酸化ストレスが過剰に生じていると想定される場合は、血中尿酸値は低値を示し、尿酸の酸化的分解産物であるアラン

トインが生成する (図5)。コントロールやペニシラミンによる治療後はアラントインの出現はみられていないことから、未治療のウィルソン病患者では、この尿酸の低下とアラントイン生成は酸化ストレスの亢進状態を証明している。アラントインは通常臨床検査では測定できないが、尿酸が低下する場合には酸化ストレスの亢進状態と推定することができる<sup>8)</sup>。

### 3. 酸化ストレスの関与 (2)

ウィルソン病には脂肪肝がよく見られる。このウィルソン病患者の肝臓組織像では非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 類似の所見を呈することがある。NASH は、肝臓組織標本で脂肪沈着、好中球を中心とした炎症性細胞浸潤、マロリー体、肝細胞周囲線維化などがみられる。そして、アルコール多飲者ではなく、肥満などの生活習慣に起因するものを原発性とし、薬剤、小腸バイパス術後など明らかな原因によるものを続発性と分類する。ウィルソン病そのものによる肝細胞への脂肪の沈着があり、そこへさらに銅が沈着することにより酸化ストレスが過剰に加わり、炎症細胞の浸潤が生じているものと考えられる。

#### 症例1 11歳女児

5歳時、肺炎のため血液検査をしたところ偶然、

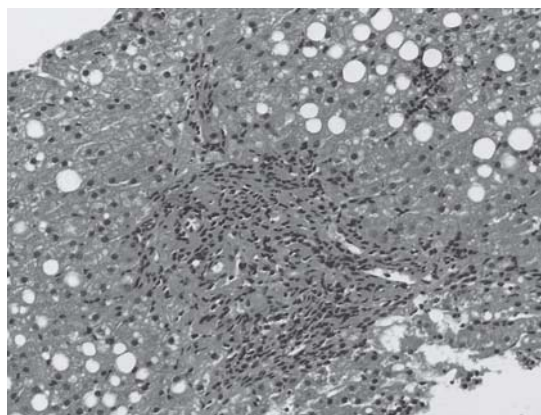


図6 ウィルソン病患者肝組織像

肝生検所見は、肝小葉内では変性細胞周囲に少数の円形細胞浸潤が認められ、脂肪変性も見られていた。

肝障害 (AST 591 U/L, ALT 546 U/L) を指摘され、精査された結果、ウィルソン病と診断された。

- ・血清セルロプラスミン 6mg/dL
- ・肝組織銅含量 1491.5 μg/dry g
- ・T. Chol 209mg/dL
- ・TG 285mg/dL
- ・体重 18kg

その後、メタライトで治療されていたが、肝障害が持続するため、11歳時に2度目の肝生検を受けた。

- ・AST 65 U/L
- ・ALT 157 U/L
- ・肝組織銅含量 307.6 μg/dry g

肝組織像は、炎症細胞の浸潤を認める (図6)。

症例2 18歳男性

5歳時に偶然肝障害を指摘され、以後メタルカプターゼにて治療されていた。AST/ALT値は完全には正常化せず、18歳時におこなった肝生検では「高度な脂肪肝に軽度の炎症所見」がみら

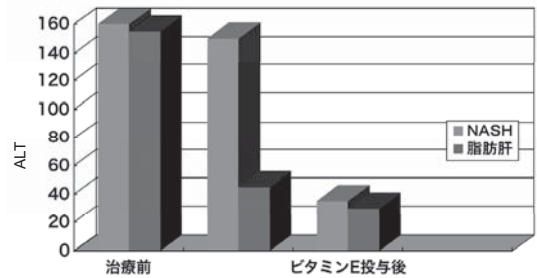


図7 食事療法、ビタミンE治療のNASHに対する効果  
脂肪肝患者とNASH患者に対して6ヶ月間の食事療法後にビタミンEを300mg/日を1年間投与したところ、NASH患者では有意な改善を認めた。  
Hasegawa T<sup>9)</sup> の論文を改編

れていた。この時身長173cm、体重65kgであり、肥満ではなかった。メタルカプターゼ、プロマック、ビタミンB6に加え、ビタミンEを追加したところ、AST/ALT値は著明に改善した (表1)。

一方、NASHの肝障害はビタミンE投与によって改善されると報告されていること<sup>9)</sup>も考え合わせると (図7)、ウィルソン病では酸化ストレスが脂肪肝を増強していることが想定される。

表1 症例2の臨床検査値

	2005.3	2006.3	2006.6	2006.8	2006.12
AST	46	61	35	27	35
ALT	132	165	47	48	59
T.Chol	237	234	225	178	218

◆文献

- 1) Wilson SAK : Progressive lenticular degeneration : A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 34 : 295-509, 1912
- 2) Rumpel A : Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose. Dtsch Z Nervenheilk 49 : 54-73, 1913
- 3) Yamaguchi Y, Heiny ME, Shimizu N, et al : Expression of the Wilson disease gene is deficient in the Long-Evans Cinnamon rat. Biochem Biophys Res Commun 197 : 271-277, 1993
- 4) Bull PC, Thimas GR, Rommens JM, et al : The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nature Genet 5 : 327-337, 1993
- 5) Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al : The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. Nature Genet 5 : 344-350, 1993
- 6) Petrukhin K, Fischer SG, Tanzi RE, et al : Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. Nature Genet 5 : 338-343, 1993
- 7) 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 20: 18-26, 2004

- 8) Ogihara H, Ogihara T, Miki T : Plasma copper and antioxidant status in Wilson's disease. *Ped Res* 37 : 219-226, 1995
- 9) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A : Plasma transforming growth factor- $\beta$  1 level and efficacy of  $\alpha$ -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 15 : 1667-1672, 2001