

## 症例報告

## 学校定期健康診断で指摘された肥満を契機に診断に至った Wilson 病の中学男児例

國吉 保孝, 徳竹 晴香, 高橋 夏生  
加村 梓, 安田すみ江, 田代 実

## 〔論文要旨〕

Wilson 病は先天性銅代謝異常疾患で、遺伝性代謝疾患のなかでは比較的頻度が高い。偶然の血液検査で肝機能障害を指摘されて、診断に至る症例もある。そのような発症前型は、早期治療により後遺症なく治療することができるため、一般臨床医も本症を見逃さないことが重要である。学校定期健康診断で指摘された肥満を契機に診断に至った Wilson 病の中学男児例を報告する。症例は 13 歳の男児。定期健康診断で肥満を指摘され、精査目的に小児科外来を受診した。血液検査で、ALT 優位のトランスアミナーゼの上昇と血清セルロプラスミン値の低下を認めた。超音波検査では脂肪肝を認めた。ペニシラミン負荷試験でも診断を確定できず、遺伝子検査で確定診断された。Wilson 病の初期の超音波検査では、脂肪肝様の変化を認めることが知られている。肥満の小児において肝障害や脂肪肝を認めた場合であっても、安易に非アルコール性脂肪性肝疾患と診断せずに、Wilson 病をはじめとした他の疾患についても、十分に鑑別を行う必要がある。

Key words : 遺伝子解析, セルロプラスミン, 発症前型, 非アルコール性脂肪性肝疾患

## I. 目 的

Wilson 病は先天性銅代謝異常疾患で、日本における発症頻度は 35,000~45,000 人に 1 人と推定され<sup>1)</sup>、遺伝性代謝疾患のなかでは比較的頻度の高い疾患である<sup>2)</sup>。肝臓から胆汁中への銅の排泄障害のために、肝臓や中枢神経などに銅が蓄積し、臓器障害が生じる。臨床症状が出現する前に、偶然の血液検査で肝機能障害を指摘されて診断に至る症例もある。そのような発症前型は早期発見・早期治療により後遺症なく治療することができるため、一般臨床医にも本症を見逃さないことが求められている。

一方、肥満小児の 25-30% に血液検査で肝機能異常が認められる<sup>3)</sup>。その大部分が脂肪肝による肝障害が原因と指摘されている。肥満人口の増加に伴い、日

本国内においても非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) の有病率は増加傾向にあるとの疫学調査もある<sup>4)</sup>。NAFLD の診断には、他の疾患を除外することが重要であるが、肥満の小児においても同様である。

今回私たちは、学校定期健康診断で肥満を指摘され、血液検査でトランスアミナーゼの上昇を認め、腹部超音波検査で脂肪肝の所見を認めたものの、最終的に Wilson 病の診断に至った症例を経験したので報告する。

本論文の執筆にあたり研究倫理審査委員会の審査は受けていないが、発表について本人と保護者の同意を書面で得た。本症例の診断のために、ガイドラインに準じた標準的な診療を行い、本発表の目的のためだけに、侵襲性のある介入は行っていない。個人を特定し

表 1 初診時検査結果

【血液一般】		【生化学検査】	
WBC	6900 / $\mu$ L	AST	107 U/L
RBC	$566 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALT	196 U/L
Hb	13.8 g/dL	LDH	298 U/L
Ht	43.8 %	ALP	951 U/L
PLT	$35.8 \times 10^4$ / $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	134 U/L
		T-Bil	0.5 mg/dL
		D-Bil	0.0 mg/dL
【尿検査】		BUN	9.1 mg/dL
尿蛋白	陰性	Cre	0.48 mg/dL
尿潜血	陰性	TP	7.8 g/dL
赤血球沈渣	1 未満 /HPF	ALB	4.3 g/dL
		UA	6.5 mg/dL
		Na	141 mEq/L
		K	4.0 mEq/L
		T-Cho	198 mg/dL
		LDL	121 mg/dL
		non-HDL	143 mg/dL
		HDL	55 mg/dL
		TG	139 mg/dL
		随時血糖値	151 mg/dL
		HbA1c	5.8 %
		Cortisol	7.7 $\mu$ g/dL
		TSH	2.93 $\mu$ IU/mL
		free T4	0.97 pg/mL

得る情報を記載していない。

## II. 対象と方法

症例：13歳の男児

主訴：肥満の精査

既往歴：5歳時に、川崎病に罹患したが、心合併症は認めなかった。

家族歴：肝臓疾患や神経疾患の治療をしているものはいなかった。父と母が、高血圧症で内服治療中であった。父は、肥満を指摘されていた。糖尿病と高脂血症の家族歴はなかった。血族結婚はなかった。

現病歴：学校定期健康診断で肥満を指摘され、二次検診の目的に、当科を受診した。なお、居住する自治体では、学校定期健康診断で肥満度が30%を超えると、学校から医療機関への受診を勧めるような流れになっていた。

現症：身長157.7cm(+0.67SD)、体重80.3kg(+3.44SD)、BMI32.3kg/m<sup>2</sup>、肥満度70.2%、腹囲104cm、血圧119/70mmHg。眼球結膜に黄疸はなかった。心音は整で雑音なく、呼吸音は清であった。腹部は平坦かつ軟で、肝の腫大を認めなかった。

検査結果：

初診時検査所見(表1)：初診時の血液検査では、

AST 107U/L、ALT 196U/Lとトランスアミナーゼの上昇を認めたが、総ビリルビン値は0.5mg/dLと基準値内であった。総コレステロール値198mg/dL、LDLコレステロール値121mg/dL、トリグリセライド値139mg/dLとnon-HDLコレステロール値143mg/dLはすべて、小児の脂質異常症の基準値未満であった<sup>5)</sup>。ヘモグロビンA1c 5.8%は基準値内であった。

腹部超音波検査：肝の軽度の腫大と、肝縁の鈍化所見を認めた。肝腎コントラストが陽性で、肝実質に点状高エコー所見を認め、脂肪肝の所見を認めた。

臨床経過：高度肥満の本児にALT優位のトランスアミナーゼの上昇と超音波検査で脂肪肝を認めたことから、当初NAFLDを疑った。他疾患の鑑別のために精査を行ったところ(表2)、血清セルロプラスミン値が15.3mg/dLと低値であったことからWilson病の可能性を考え、本症に特徴的な所見の検索を行った。眼科的検索ではKayser-Fleischer輪を認めなかった。頭部MRI検査では異常所見を認めなかった。尿中銅排泄量(24時間蓄尿)は59 $\mu$ g/日と軽度高値であった。ペニシラミン負荷試験(合計1000mg服用、24時間蓄尿)<sup>2)</sup>を行ったが、尿中銅排泄量は、845 $\mu$ g/日と軽度高値にとどまった。スコア表(表3)で2点であり、診断にはさらなる検査が必要と判定されたため、

表 2 追加検査結果

【凝固検査】		【生化学検査】	
%PT	106 %	Cu	56 µg/dL
PT-INR	0.97	Ceruloplasmin	15.3 mg/dL
		抗核抗体	<40 倍
		HBV-Ag	陰性
		HCV-Ab	陰性
		尿中銅排泄量 (24 時間蓄尿)	59 µg/日
		ペニシラミン負荷試験	845 µg/日
		尿中銅排泄量 (24 時間蓄尿)	

表 3 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	本症例
Kayser-Fleischer 輪	あり	2 点	0 点
	なし	0 点	
神経症状	高度	2 点	0 点
	中等度	1 点	
	なし	0 点	
血清セルロプラスミン	10 mg/dL 以下	2 点	1 点
	10<~<20 mg/dL	1 点	
	20 mg/dL 以上	0 点	
Coombs 陰性溶血性貧血	あり	1 点	0 点
	なし	0 点	
尿中銅量	100 µg/日以上	2 点	1 点
	40<~<100 µg/日	1 点	
	40 µg/日以下	0 点	
ペニシラミン負荷尿中銅排泄	1600 µg/日以上	1 点	0 点
	1600 µg/日未満	0 点	
肝銅濃度	250 µg/g 乾重量以上	2 点	未実施
	50 µg/g<~<250 µg/g 乾重量	1 点	
	50 µg/g 乾重量以下	-1 点	
ATP7B 遺伝子解析	両方の染色体で変異同定	4 点	4 点
	1 つの染色体で変異同定	1 点	
	変異が同定できず	0 点	
4 点以上：Wilson 病の可能性が高い。			6 点
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。			

遺伝子解析を実施した。遺伝子解析の結果、ATP7B 遺伝子に、ヘテロ接合性に病的変異を認めた (1708-5 T>G, 3886G>A (D1296N))。スコア表 (表 3) で 6 点となったため、Wilson 病の診断を確定した。診断確定後は、酢酸亜鉛 75mg/日の内服治療を開始した。治療開始前、随時尿中銅は 0.069µg/mg Cre, 血清遊離銅は 12.5µg/dL であったが、治療開始後は随時尿中銅 0.04-0.05µg/mg Cre, 血清遊離銅 8.0-10.0µg/dL で推移した。治療開始後トランスアミナーゼ値も順調に低下し、治療開始 10 か月時点では AST 40U/L, ALT 67U/L まで低下し、血清亜鉛濃度は 145µg/dL, ヘモグロビン, 血清鉄とフェリチンの低下もなく経過は良好で、現在も酢酸亜鉛 150mg/日で治療を継続中であ

る。

### III. 考 察

本症例は、学校定期健康診断で指摘された肥満の精査においてトランスアミナーゼの上昇から NAFLD が疑われたが、最終的に Wilson 病の診断に至った症例である。NAFLD は、組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝障害など他の肝疾患を除外した病態と定義されている<sup>6)</sup>。NAFLD の多くは、肥満を背景に発症することが多く、日本人小児においてもメタボリックシンドロームと密接に関連している<sup>7)</sup>。

Wilson 病は、初期に脂肪肝の所見を呈することが

指摘されており<sup>2)</sup>、誤ってNAFLDと診断される可能性があることに注意が必要である<sup>8)</sup>。病理学的にも、原因不明の肝障害で、組織学的に脂肪沈着が確認された時に、Wilson病を鑑別に挙げることが知られている<sup>9)</sup>。本症例の他にも、肥満や脂肪肝を合併したWilson病の小児例が報告されている<sup>10-12)</sup>。一方、Wilson病が高脂血症の原因となり、その結果、血液検査でコレステロールや中性脂肪の値が高値となるかどうかは、はっきりしていない<sup>13)</sup>。

肥満を合併したWilson病の管理について、知見は限られている。近年、運動や食事、ストレスなどの環境要因が、エピゲノムの変化に大きな影響を与えることが指摘されている。Wilson病においても、高カロリー食などの生活習慣が、発症や予後の悪化に関与していることが推測されている。Wilson病モデルのラットを用いた実験研究では、高カロリー摂取群は、肝内のミトコンドリアと肝細胞の障害を増悪させて、早期にWilson病を発症し、予後を悪化させたとの報告もある<sup>14)</sup>。Wilson病では、肝細胞内に取り込まれた銅が貯蔵閾値を超えたときに、銅イオンとヒドロキシラジカルなどのフリーラジカルが出現し、肝障害が生じている<sup>15)</sup>。NAFLDの変化として肝細胞へ脂肪の沈着が生じ、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可能性が考えられている<sup>16)</sup>。Wilson病患者においては、高カロリー食などの生活習慣は、その変化を更に助長させる可能性がある。従って、肥満を合併したWilson病患者に対しては、生活習慣も確認し、必要に応じて改善を促すことが必要であると思われる。

本症例は、ペニシラミン負荷試験まで行ったが確定診断に至らず、遺伝子解析が診断に有用であった。Wilson病の原因遺伝子はATP7B遺伝子であり、染色体13番長腕13q14.3に位置している。遺伝子解析でも、十数%は遺伝子変異が同定できないことに注意が必要ではあるものの<sup>2)</sup>、Wilson病の可能性が否定できない小児例で、特に発症前型の症例については、遺伝子解析は確定診断法として有用と思われる<sup>17)</sup>。特に、発症前型の時点で治療を開始すると後遺症なく治療できる可能性があるため、血清セルロプラスミン値、血清銅値、随時尿中銅値によるスクリーニング検査でWilson病を示唆する所見が得られた場合には、遅滞なく診断確定に努める必要がある。

学校健康診断で指摘された肥満を契機に診断に至っ

たWilson病の小児例を経験した。肥満の小児において、肝障害や脂肪肝を認めた場合であっても、安易にNAFLDと診断せずに、Wilson病をはじめとした他の疾患についても、十分に鑑別を行う必要がある。

#### 学会発表・研究助成

なし

#### 著者役割

國吉保孝は筆頭筆者として論文全体の構想、デザインと、データの収集・分析・解釈を行い、論文を作成し、出版原稿の最終承認を行った。徳竹晴香、高橋夏生、加村梓、安田すみ江、田代 実は、データの分析・解釈に貢献し、論文内容の批判的校閲に貢献し、出版原稿の最終承認を行った。

利益相反に関する開示事項はありません。

#### 文 献

- 1) Aoki T, Suzuki M, Fujioka Y, 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 Perspective. Hong Kong: The Chinese University Press, 1996: pp 25-28.
- 2) Wilson病診療ガイドライン作成ワーキング委員会. Wilson病診療ガイドライン2015. 日本小児栄養消化器肝臓学会誌 2015; 29(2): 63-119.
- 3) Engelmann G, Hoffmann GF, Grulich-Henn J, et al. Alanine aminotransferase elevation in obese infants and children: a marker of early onset non alcoholic fatty liver disease. Hepat Mon 2014; 14(3): e14112.
- 4) Komeda T. Obesity and NASH in Japan. Hepatol Res 2005; 33(2): 83-86.
- 5) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版. 東京: レタープレス株式会社, 2022.
- 6) 日本消化器病学会・日本肝臓学会. NAFLD/NASH診療ガイドライン2020. 改訂第2版. 東京: 南江堂, 2020.
- 7) Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. Environ Health Prev Med 2009; 14(2): 142-149.
- 8) Mahmood S, Inada N, Izumi A, et al. Wilson's disease masquerading as nonalcoholic steatohepatitis. N Am

- J Med Sci 2009; 1(2): 74-76.
- 9) 全 陽. 内科医にもわかる肝生検の見方 脂肪性肝障害 (2). 臨床消化器内科 2017; 32(5): 606-610.
  - 10) 武藤太一郎, 西村直子, 菅田 健, 他. 高度肥満と脂肪肝を呈した Wilson 病の 12 歳女児例. 小児科 2004; 45(6): 1210-1213.
  - 11) 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 銅染の意義. 診断病理 2004; 21(4): 329-332.
  - 12) 百井 亨, 田中里江子, 吉田 晃, 他. 治療開始後 9 年間肝機能が正常化せず脂肪肝炎像を呈する Wilson 病の 17 歳肥満男. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2006; 20(1): 11-14.
  - 13) Seessle J, Gohdes A, Gotthardt D, et al. Alterations of lipid metabolism in Wilson disease. Lipids Health Dis 2011; 10(1): 83.
  - 14) Einer C, Leitzinger C, Lichtmanegger J, et al. A high-calorie diet aggravates mitochondrial dysfunction and triggers severe liver damage in Wilson disease rats. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2019; 7(3): 571-596.
  - 15) 清水教一. 銅代謝異常の臨床: 先天性銅代謝異常症 Wilson 病の臨床研究. 生化学 2018; 90(3): 306-310.
  - 16) 玉井 浩. ウィルソン病と酸化ストレス. 亜鉛栄養治療 2011; 2(1): 25-29.
  - 17) Shimizu N, Takeshita Y, Watanabe A, et al. Molecular diagnosis for presymptomatic patients with Wilson disease. Biomed Res Trace Elem 2005; 16(4): 315-317.

#### [Summary]

Wilson's disease (WD), an autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism, is relatively common among hereditary metabolic disorders. At times, an incidental blood test may discover liver dysfunction and lead to the diagnosis. General physicians need to be careful not to overlook the diagnosis of WD, because early treatment of asymptomatic type can avoid serious sequelae. A 13-year-old boy was found to be obese on a routine school physical examination and was examined carefully in our pediatric outpatient clinic. Blood tests found an elevated ALT-dominant transaminase and decreased serum ceruloplasmin levels. Ultrasound revealed a fatty liver. Genetic testing confirmed the diagnosis of WD when the results of urinary copper excretion and a penicillamine challenge test were ambiguous. Ultrasound findings of early stage WD are known to show fatty liver-like changes. When an obese child has hepatic abnormalities on blood testing, other diseases besides non-alcoholic fatty liver disease, including WD, should be given due consideration.

Key words: Genetic test, Ceruloplasmin, Asymptomatic type, Non-alcoholic fatty liver disease