

## 血清セルロプラスミン値が正常を示した Wilson 病の幼児例

○足立玲、二瓶浩一、竹下由紀子、山口之利、清水教一、加藤尚之\*、青木継稔  
東邦大学医学部附属大橋病院小児科学第二講座、\*東邦大学医学部化学研究室

### A young child case of Wilson disease with normoceruloplasminemia

Adachi R, Nihei K, Takeshita Y, Yamaguchi Y, Shimizu N, Kato N, Aoki T

Second Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine

#### Abstract

A 5-year-old girl presented with chronic liver dysfunction. Her serum ceruloplasmin level was within normal range. Urinary copper excretion was slightly elevated. We performed ATP7B gene analysis. And mutations were found intron 4 and exon 18. One splicing donor site mutation, 1708-5 t to g, and missense mutation, N1270S, were detected. We thus diagnosed her to have Wilson disease with normoceruloplasminemia. And we confirmed her diagnosis by measurement of hepatic copper content. Then, familial analysis was performed by gene analysis. Three carriers (parents and older brother) were detected. We conclude that molecular diagnosis is very useful for atypical cases of Wilson disease.

key words : Wilson 病 血清セルロプラスミン値 遺伝子解析 肝銅含量 尿中銅排泄量

#### [緒言]

Wilson 病は常染色体劣性遺伝形式を示し、肝硬変、錐体外路症状および Kayser-Fleischer 角膜輪を三主徴とする先天性銅代謝異常症である。特徴的な検査所見は血清セルロプラスミン (Cp) 値の低下、血清銅値の低下および尿中銅排泄量の増加である。特に、血清 Cp 値の低下は本症の診断やスクリーニングに有用である。しかし、まれに血清 Cp 値が正常を示す症例が存在する。今回筆者らは、血清 Cp 値が正常値を示し、診断に苦慮した Wilson 病の幼児例を経験した。本症例の診断までの経緯と治療、および家族内検索の結果について報告する。

#### [症例]

症例は 5 歳女児。  
主訴：肝機能障害  
既往歴：特記すべきことなし。  
家族歴：7 歳の兄と、2 歳の妹がいる。家族内に血族結婚はない。  
現病歴：4 歳 10 ヶ月時に嘔吐下痢症のため、近医にて血液検査を行ったところ、肝機能障害を指摘された。総合病院に入院し、肝機能障害をきたす疾患の精査を受けるも原因は不明であった。その後も明らかな臨床症状は認めないものの肝機能障害は持続し、経過観察されていた。5 歳 4 ヶ月時、血清銅 75 μg/dl、血清 Cp 値 15.1 mg/dl と若干の低下と、尿中

銅排泄量  $0.295 \mu\text{g}/\text{mgCr}$  と軽度の増加を認めたため、Wilson 病が疑われ精査目的にて当科に紹介入院となった。

入院時診察所見：全身状態は良好であった。皮膚の黄染、眼球結膜の黄染は認めなかった。角膜に Kayser-Fleischer 角膜輪は認めなかった。胸部所見特記すべき事なし。腹部は平坦、軟で腫瘤は触知しなかったが、肝を 2 横指触知した。神経学的異常所見は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：AST  $66 \text{IU}/\text{ml}$ 、ALT  $158 \text{IU}/\text{ml}$ 、LDH  $509 \text{IU}/\text{ml}$  と軽度の上昇を認めた。血清銅  $103 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、血清 Cp  $24.9 \text{mg}/\text{dl}$  と共に正常であった。尿中銅排泄量は  $0.25 \mu\text{g}/\text{mgCr}$  と軽度の上昇を認めていた。

遺伝子解析：患児の Wilson 病遺伝子 (ATP7B) に対する構造解析を行った。末梢血から genomic DNA を抽出した。PCR 法にて ATP7B 遺伝子の各エクソンを増幅し、ダイレクトシーケンス法にて塩基配列を決定した<sup>11)</sup>。患児は、1708-5 t to g 変異 (イントロン 4) と N1270S 変異 (エクソン 18) の compound heterozygote であった。この結果より、患児を Wilson 病と診断した。

肝銅含量測定および病理所見：肝銅含量は  $650 \mu\text{g}/\text{g}$  wet tissue と上昇しており、胆汁中の銅排泄量は  $0.65$  (正常比  $3.9-37.5$ ) と低下していた。肝組織は中等度の慢性肝炎所見を呈していた。これらの結果は Wilson 病として矛盾なく、診断が確認された。

家族内検索 (Fig1)：両親と同胞の血清 Cp 値測定および ATP7B 遺伝子解析を行った。父親の血清 Cp 値は若干低下していたが、他は全員正常値であった。遺伝子解析にて両親および兄が保因者、妹は健常であると診断した。

入院後経過：入院後、血清 Cp 値は  $21.6 \sim 24.9 \text{mg}/\text{dl}$ 、尿中銅排泄量は  $0.16 \sim 0.62 \mu\text{g}/\text{mgCr}$  という値にて推移した。診断後、D-ペニシミンによる内服治療を行った。内服による副作用がないことを確認し退院となった。D-ペニシミン投与開始後は、血清 Cp 値は  $15.4-17.7 \text{mg}/\text{dl}$  とやや低下傾向を示した。

#### [考察]

Wilson 病の発症頻度は  $35,000-45,000$  人に 1 人であり、小児期の慢性肝障害としては最も頻度が高い<sup>11)</sup>。しかし、4-5 歳頃まではほとんどの症例が無症状である。本症の特徴的な検査所見は血清 Cp 値、血清銅値の低下と尿中銅排泄量の増加である。しかし、本症の 3~5% に血清 Cp 値が正常を示す

例が存在する<sup>4)</sup>。また、4 歳以下の若年例においては、尿中銅の排泄は健常児と有意差が認められない<sup>5)</sup>。本症例は、血清 Cp 値と血清銅値が正常であり、さらに尿中銅排泄量の増加もあまり認められなかった。また、他の慢性肝障害をきたす疾患は否定的であり、診断に苦慮した。しかし年齢を考慮すると尿中銅排泄量の軽度の増加が存在し、Wilson 病を疑い、ATP7B 遺伝子の解析を行った。その結果、ATP7B 遺伝子の両方のアリルに変異を認めた。さらに肝生検施行し、肝銅含量の増加を確認して Wilson 病と診断を確定した。本症のような非定型例においては ATP7B 遺伝子解析による遺伝子診断が、侵襲性も少なく、診断確定に特に有用であると考えられた。

また、両親と同胞に対する遺伝子解析を行ったところ、両親と兄が保因者、妹は健常であることが確認された。本症の保因者の血清 Cp 値は様々な値を示すため、発症者の遺伝子変異が確認された後は、遺伝子解析による家族内検索が最も信頼性が高いと考えられた。

#### [文献]

1. Shimizu N, et al: Molecular diagnosis for Wilson's disease. *Lancet* 349: 1811-1812, 1997.
2. Shimizu N, et al: Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson's disease. *Pediatr Int* 41: 409-413, 1999.
3. Aoki T, et al: Nationwide survey of clinical features of Wilson's disease in Japan. Lam STS and Pang CCP (eds): Neonatal and Perinatal Screening, The Asian Pacific Perspective. The Chinese University Press, Hong Kong, 1996, pp 25-28.
4. Culotta V C & Gitlin JD: Disorder of copper transport. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, vol.2, 8<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp 3105-3126.
5. 川越忠信ほか: 幼児 Wilson 病の尿中銅排泄に関する研究. *Biomed Res Trace Elements* 5: 215-216, 1994.

Table1. Laboratory findings on admission

WBC	7400 × 10 <sup>3</sup> /μl	TP	7.7 g/dl	Serum copper	103 μg/dl
RBC	467 × 10 <sup>4</sup> /μl	Alb	4.3 g/dl	Serum ceruloplasmin	24.9 mg/dl
Hb	12.5 g/dl	Tbil	0.4 mg/dl		
Hct	38.5 %	Dbil	0.0 mg/dl	Urine copper	0.25 μg/mg/Cr
Plt	39.5 × 10 <sup>4</sup> /μl	AST	66 IU		39 μg/day
		ALT	158 IU		2.2 μg/kg/day
		LDH	509 IU		
Urinalysis		ALP	517 IU	HAVAb	negative
Prot	(-)	γ-GTP	57 IU	HBVsAg	negative
OB	(-)	BUN	12 mg/dl	HCVAb	negative
Glu	(-)	Cre	0.2 mg/dl	EBVIgG	× 80
		Na	139 mM	IgM	< 10
		K	3.8 mM	EBNA	× 40
		Cl	101 mM	CMVIgG	< 2
		CPK	75 IU	IgM	× 0.2
		CRP	0.5 mg/dl		

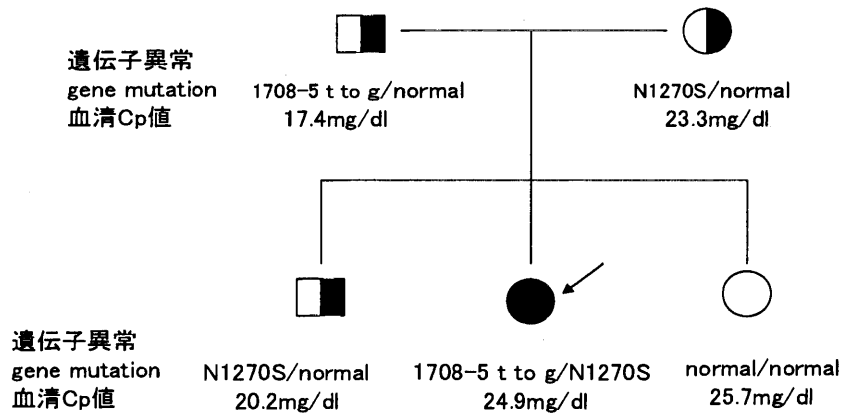


Fig1. Familial tree of this case