

NEJM 勉強会 2015 年度第 6 回 2015 年 6 月 18 日 C プリント担当：神馬崇宏  
**Case 30-2014: A 29-Year-Old Man with Diarrhea, Nausea, and Weight Loss**  
 (New England Journal of Medicine 2014 September 25; 371(13): 1238-1247)

**【最終診断】** Wilson 病

**【鑑別診断】**

- ・経過 1 年の慢性の下痢と肝機能障害を呈する若年男性
- ・それぞれの鑑別診断から、病歴や検査所見により rule out できない疾患、一元的に説明できる疾患を考える。

**<慢性下痢>**

① **ガイドラインで推奨される初期評価**(Gut 2003;52:Suppl5:v1-v15)

- ・便の特徴 色、粘度、便秘に変化するか、睡眠時に起こるか、
- ・検査 CBC, Fe, Ca, vitB12, celiac 病, 甲状腺機能

② **下痢の分類**

- 1 浸透圧性 腸管の内腔に吸収されにくい高浸透圧の溶質が含まれる
- 2 分泌性下痢 消化管粘膜からの分泌が異常亢進する
- 3 滲出性下痢 腸粘膜の組織障害により、腸管壁の透過性が亢進する
- 4 腸管運動異常による下痢

③ **鑑別診断**

浸透圧性	分泌性	滲出性	腸管運動異常
<b>吸収不良症候群</b> ・ 酵素欠損 乳糖不耐症 セリアック病 ・ 膵機能不全 慢性膵炎 膵切除後 ・ 短腸症候群 ・ 輸入脚症候群 ・ 盲管症候群	<b>内分泌性</b> Zollinger-Ellison 症候群 WDHA 症候群 カルチノイド症候群	<b>炎症性腸疾患</b> Crohn 病 潰瘍性大腸炎 腸結核 放射線照射性腸炎 好酸球性胃腸炎 寄生虫	<b>蠕動亢進</b> 過敏性腸症候群 甲状腺機能亢進症 <b>蠕動低下</b> 糖尿病 アミロイドーシス 強皮症

(標準消化器病学)

⇒患者の病歴、検査所見を考えると特別可能性の高いものは考えにくい。また肝機能障害との関連も不明である。

## <肝機能障害>

食道静脈瘤、脾腫、PT 上昇より肝炎、肝硬変の存在が疑われる。

### ①ウイルス性肝炎

各肝炎ウイルス抗原、抗体の値より感染は否定的である。

### ②アルコール性肝炎

飲酒歴がないことから否定的である。

### ③NASH

完全に除外はできないが、BMI23.5 であり肥満の既往もない。

### ④ヘモクロマトーシス

各種臓器への鉄沈着により様々な症状を呈する。肝疾患は最も一般的な合併症であり、他に心不全、皮膚色素沈着、糖尿病といった病態が認められる。

高フェリチン血症は合致するが、本例では血清鉄が正常値であり、H63D C282Y(-)であった。

### ⑤原発性胆汁性肝硬変

肝硬変の原因となるが抗ミトコンドリア抗体陰性より否定的である。

### ⑥原発性硬化性胆管炎

肝硬変の原因となり、潰瘍性大腸炎との関連性から慢性下痢に対する説明もできるが ALP は通常高値となる。

### ⑦薬剤性肝炎

服薬歴がないことより否定的である。

### ⑧ $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症

肺の抗タンパク分解酵素 $\alpha 1$  アンチトリプシンの欠損。蛋白分解酵素の組織破壊による気腫の増大と異常 $\alpha 1$  アンチトリプシンの肝集積により肝硬変を発症する。

血清 $\alpha 1$  アンチトリプシンが高値であることより否定的である。

### ⑨自己免疫性肝炎

全身倦怠感、反復する黄疸、食欲不振、嘔気、小関節痛などが主訴になりうる

Scoring system 11 点であり Possible diagnosis となる。

### ⑩Wilson 病

#### ・主要症状

肝障害 易疲労性、黄疸、等の肝障害に基づく症状を呈する。4~7%が劇症型となり早期の治療介入をしないと死亡する場合がある。

神経症状 構音障害が最も多く、歩行障害、羽ばたき振戦、知能障害も認める。

眼症状 Kayser-Fleishcer 角膜輪が特徴的だが、年少者や軽症例には見られない場合がある。

精神症状 うつ状態、感情不安定で発症する場合もある。

#### ・診断

角膜輪の存在、血清セルロプラスミン $<20\text{mg}$ 、血清銅低下( $30\sim 60\ \mu\text{g}$ )24 時間尿中銅 $>100\ \mu\text{g}$ 、肝生検

⇒セルプラスミン、尿中銅が不明だが可能性は残る。AIH との鑑別も含めて、肝生検が診断的検査となる。

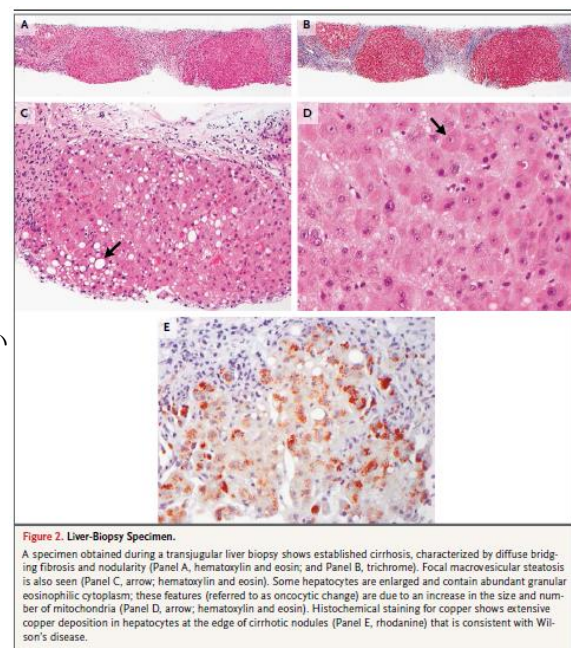
**Table 2. Scoring Systems to Differentiate Autoimmune Hepatitis from Wilson's Disease.\***

Criteria for Autoimmune Hepatitis†	Points	Criteria for Wilson's Disease‡	Points
Female sex	+2	Presence of Kayser-Fleischer rings	+2
Ratio of alkaline phosphatase to aspartate aminotransferase		Presence of neuropsychiatric symptoms suggestive of Wilson's disease	+2
>3	-2	Negative Coombs' test for hemolytic anemia (plus high serum copper level)	+1
<1.5	+2	24-Hr urinary copper level (in the absence of acute hepatitis)	
Gamma globulin or IgG level		Normal	0
>2.0 mg/dl above the ULN	+3	1-2 times the ULN	+1
1.5-2.0 mg/dl above the ULN	+2	>2 times the ULN	+2
1.0-1.5 mg/dl above the ULN	+1	Normal, but 5 times the ULN after the administration of penicillamine	+2
<1.0 mg/dl above the ULN	0	Copper quantitation in the liver	
Antinuclear antibody, smooth-muscle antibody, or anti-liver-kidney microsome type 1 antibody titer		Normal	-1
>1:80	+3	≤5 times the ULN	+1
1:80	+2	>5 times the ULN	+2
1:40	+1	Positive rhodanine stain for hepatocytes	+1
<1:40	0	Serum ceruloplasmin level	
Positive test for antimitochondrial antibody	-4	Normal	0
Viral hepatitis		10-20 mg/dl	+1
Positive	-3	<10 mg/dl	+2
Negative	+3	Mutation analysis	
Illicit-drug use		No mutation detected	0
Yes	-4	Disease-causing mutation on one chromosome	+1
No	+1	Disease-causing mutation on both chromosomes	+4
Alcohol use		<b>Total score</b>	
<25 g/day	+2	Wilson's disease highly likely	>3
>60 g/day	-2	Wilson's disease probable, investigate further	2-3
Presence of HLA-DR3 or HLA-DR4 allele	+1	Wilson's disease unlikely	0-1
Presence of immune disease (thyroiditis, colitis, or other)	+2		
Presence of antibody to soluble liver antigen, anti-actin antibody, anti-liver cytosol type 1 antibody, or perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody	+2		
Presence of histologic features			
Interface hepatitis	+3		
Plasmaocytes	+1		
Rosettes	+1		
No interface hepatitis, plasmaocytes, or rosettes	-5		
Biliary changes	-3		
Other features	-3		
Treatment response			
Complete	+2		
Relapse	+3		
<b>Pretreatment aggregate score</b>			
Definite diagnosis of autoimmune hepatitis	>15		
Probable diagnosis of autoimmune hepatitis	10-15		
<b>Post-treatment aggregate score</b>			
Definite diagnosis of autoimmune hepatitis	>17		
Probable diagnosis of autoimmune hepatitis	12-17		

\* ULN denotes upper limit of the normal range.  
† Data are adapted from Manns et al.<sup>6</sup>  
‡ For Wilson's disease, Leipzig criteria were used. Data are adapted from Wong et al.<sup>9</sup>

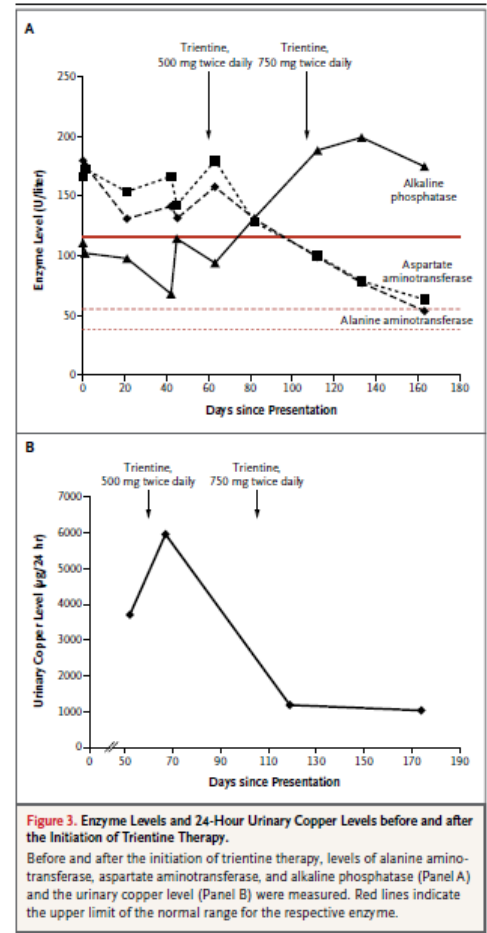
**【診断的検査】 肝生検**

- びまん性の bridging fibrosis と結節病変
  - 単核球優位の Interface hepatitis あり
  - 肝細胞周囲、類洞に線維化あり
- 肝硬変に矛盾なし
- 巣状に脂肪空胞変性を認めるが、肝細胞の ballooning は認めない
- アルコール性肝炎は否定的
- 急性炎症に伴う多核白血球の浸潤
- 一部では肝細胞内に好酸球性顆粒が豊富
- ミトコンドリアが増大し、増加した結果で代謝中毒性疾患の特徴
- 鉄染色ではされず→ヘモクロマトーシスは否定
  - Cu 染色で沈着あり →Wilson 病と確定診断



## 【経過】

- Wilson 病の治療としては食事療法（ナッツ、チョコレートなどを避ける）銅キレート療法（D ペニシラミン、塩酸トリエチン）、酢酸亜鉛（食事の銅の吸収阻害）、肝移植がある
- D ペニシラミンは副作用（アレルギー反応、自己免疫性疾患、骨髄抑制）の頻度が高いため、神経症状のない本症例では塩酸トリエチンが選択された。
- トリエチン開始後下痢は消失し、AST,ALT,尿中銅排泄量ともに減少した。患者は仕事復帰し、食欲も戻り 5kg 体重増加している。



**Figure 3. Enzyme Levels and 24-Hour Urinary Copper Levels before and after the Initiation of Trientine Therapy.** Before and after the initiation of trientine therapy, levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase (Panel A) and the urinary copper level (Panel B) were measured. Red lines indicate the upper limit of the normal range for the respective enzyme.

## 【考察】

- 慢性下痢と Wilson 病の関連性は不明確だが、Wilson 病の小児患者が慢性下痢を呈するという報告が複数ある。
- 強い下痢を呈しながらも 1 年間受診しなかった原因として、Wilson 病の精神症状である抑うつ状態が関連している可能性がある。
- 低リン血症も原因が不明確であるが、Wilson 病と Fanconi 症候群の関連性が報告されており、可能性の一つであるといえるだろう。

Wilson 病の病像は、無症状の肝障害が先行するものや倦怠感、黄疸が急性肝炎様に発症するもの、慢性肝不全病状を呈するものなど様々である。若年者の原因不明の慢性肝炎の鑑別として、神経症状がなくとも Wilson 病を想起し、血中セルロプラスミンの測定等を行うことが正確な診断を行う上で重要である。