

琉球大学学術リポジトリ

[原著]Febrile penicillamine eruptionを発症した Wilson 病の同胞例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高木, 繁幸, 比嘉, 秀正, 空閑, 茂樹, Takaki, Shigeyuki, Higa, Hidemasa, Kuga, Shigeki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016424

Febrile penicillamine eruptionを発症した Wilson病の同胞例

琉球大学保健学部附属病院脳神経外科

高木繁幸

琉球大学保健学部附属病院内科

比嘉秀正

久留米大学医学部脳神経外科

空閑茂樹

はじめに

Wilson病は、1912年Wilsonが *progressiv lenticular degeneration* として最初に記載して以来、今日まで数多くの報告例をみる。いうまでもなく本症は、銅代謝異常による錐体外路症状を主徴とする神経疾患で、その発生病理は、血清セロプラスミンの先天性欠如ないしは低下が原因で、そのために血清銅が低く、尿中銅排泄が多いとともに過剰の銅が神経系や肝に沈着して障害をおこすものとされている。

われわれは今回、鉄欠乏性貧血を合併し、妹に *abdominal type* のWilson病を認めるWilson病の同胞例で、経過中にD-ペニシラミンの投与により、あたかも麻疹を思わせるような高熱を伴った発疹すなわち *febrile penicillamine eruption* を発症した症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

I 症例

患者：当○盛○ 14才 男性

主訴：構音障害、動作緩慢

家族歴：両親に血族結婚はなく共に健康であった。患者は3人兄弟の長男で、11才の妹が、神経症状 *kayser-fleisher* 輪ともに認めないが、肝腫大、血中セロプラスミン活性低下を示す *abdominal type* のWilson病であった。父方には、神経学的に特記すべき者はいない。

母方は、両親の離婚により、母親不在のため、詳細は不明であった。

既往歴：母親の妊娠中および生下時、乳児期に異常はなかった。4才時に頭部外傷の既往があり、頭部をブロックにて強打され、口腔内出血、鼻出血、耳出血を認めたが、意識は清明であった。10才の時、虫垂切除術を受けた他には、特記すべきことはなかった。

現病歴：生来健康であったが、8~9才頃から構音障害（ことばがはっきりしないので聞きとり難い）、知能低下の症状が徐々に出現し、12才頃には、左上肢の筋緊張異常 (*dystonic movement*) が加わり、さらに左上肢の動作時の振戦に気づいている。この後、歩行がぎこちなく、動作も緩慢になり、衣服の着脱も独力では不可能となった。注意力も散漫で学業成績も低下してきた。この頃、患者の表情が乏しく、しばしば空虚な笑い (*vacuous smile*) を浮べることに父親が気づいている。14才になって以上のような症状が徐々に増悪し、時々手を震わせるような不随意運動が出現してきたため、某医を受診し、脳波の異常を指摘され、当科に精査目的で入院した。

現症：身長148cm、体重35kgで体格は中等、体温、血圧、脈拍、呼吸に異常なく、栄養は良で胸部に異常を認めず、腹部では、肝脾ともに触知せず、特記すべき所見はなかった。四肢、とくに両下肢に色素沈着が著明である。父親によると、外傷後は必ず色素沈着を残すとのことであった。

顔貌は特有で、表情に乏しく、口を半開きし、無欲様で、時折いわゆる *vacuous smile* を浮べた。両眼角膜の周辺に緑褐色の *kayser-fleisher* 輪を認め、スリットランプにて観察すると、角膜後面に色素沈着を認めた。sunflower cataract²⁾ は見られず、眼球運動は平滑でなく、左方視時水平性の眼球振盪を認めた。

鼻唇溝は左がやや浅く、舌は軽度の萎縮が見られ、運動も不良であった。構音障害は著明で、発音は不明瞭であった。他の脳神経に異常は認められなかった。

筋力は正常であるが、左上肢に筋強剛 (*cog-wheel rigidity*) があり、深部腱反射は亢進し、病的反射は認めなかった。反抗運動はなく静止時振戦はなかった。歩行時上肢の動きが少なく、胸の前でよく手を組んでいた。

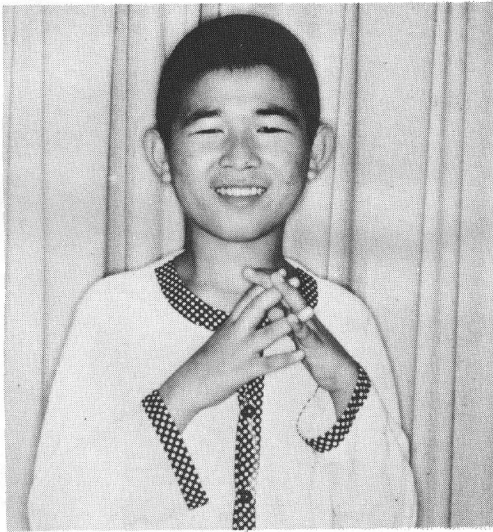


Fig. 1 Photograph of the patient
Facial outlook (*vacuous smile*)

歩行は動揺性でかつ緩慢であり、閉眼起立は左後方に倒れた。指鼻試験は左が不良、連続拮抗運動不能を左上肢に認めた。知覚異常はなかった。軽度の記憶力障害と知能低下 (1 Q 74) を認めた。

検査所見：入院時末梢血一般所見は RBC $\times 433 \times 10^4$, WBC 3500, Hb 10.7 g/dl Ht 32%,

アナリーゼでは、St 8%, Seg 55%, Ly 29%, Mo 4% で特記すべき所見はなかった。

腰椎穿刺では、初圧 150 mm H₂O、排液 5 ml、終圧 90 mm H₂O で、髄液所見は、水様透明、糖 64.4 mg/dl, cl 129.2 mEq/L, 比重 1.006, pH 7.6 と異常なく、血清電解質は、Na 135 mEq/L, K 4.0 mEq/L, cl 104 mEq/L Ca 4.0 mg/dl, で正常範囲であった。血清鉄は 12 mg/dl で血清銅も 67 mg/dl でいずれも低値を示した。肝機能検査では、血清膠質反応の軽度の上昇を認める他は正常範囲であった。尿中銅排泄量は 350 mg/dl で血中セルロプラスミンは 2.5 mg/dl 以下であった。

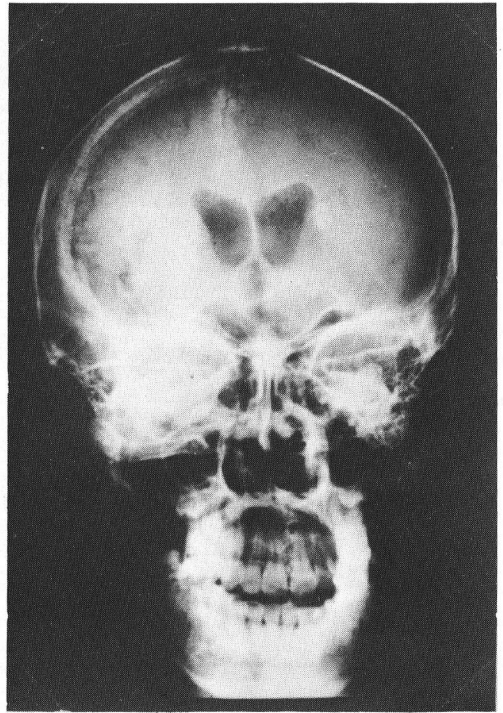


Fig. 2 PEG A-P view
Remarkable enlargement of the lateral ventricle.

脳血管撮影所見に異常なく、脳波には散発性徐波の軽度の混入を認めた。気脳写では、両側側脳室のとくに前角および第Ⅲ脳室の軽度の拡大を示した。

C. T. scan では、気脳室所見と同じ様に両側

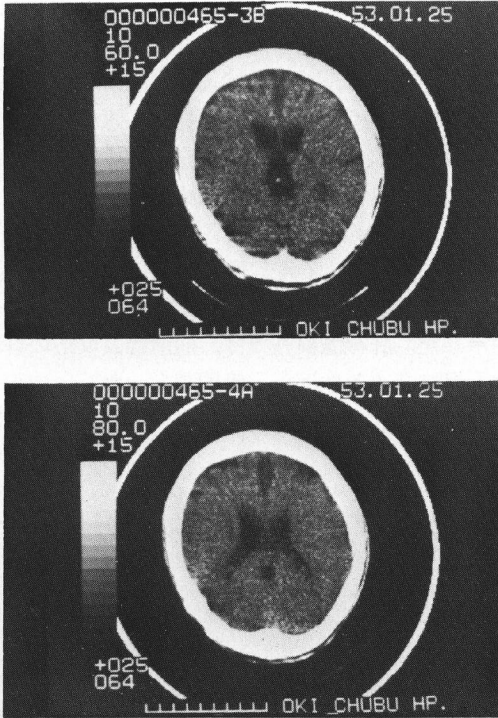


Fig. 3 Finding of CT scan
Marked dilatation of lateral ventricle.

脳室および第Ⅲ脳室の軽度拡大を認めた。

(年 令)	銅 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	鉄 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	セルロプラスミン (mg/dl)
患者 (14)	55	55	2.5 以下
妹 (11)	50	158	7 以下
弟 (9)	110	205	48.5
父 (36)	112	194	32.5

Table 1 Serum cooper and serum cerulopasmin concentration in family

The serum cooper and serum cerulopasmin were reduced in the patient and his sister

家族の血液検査所見：

血中セルロプラスミンは患者が $2.5 \text{ mg}/\text{dl}$ 以下、妹が $7 \text{ mg}/\text{dl}$ 以下と低値を示し、他の家族は正常であり、血清鉄は患者のみ $55 \text{ mg}/\text{dl}$ と低値であ

った。血中銅は、患者が $55 \text{ mg}/\text{dl}$ で妹が $50 \text{ mg}/\text{dl}$ と低値を示し他の家族は異常を認めなかった。またこの妹は、神経症状を認めず kayser-flieisher 輪も見られなかったが、肝臓を右肋骨下に2横指触知した。すなわち、血清銅の低値、血清セルロプラスミンの低値、肝腫大を認めるが、神経症状がなく abdominal type の Wilson 病と診断した。

入院中の経過：入院後43日目の11月27日より、D-ペニシラミン ($2 \text{ cap}/\text{bay}$)投与を開始し、同時に BAL (dimercaprol) 0.5 ml を朝夕2回筋肉注射にて投与開始した。BALは悪心嘔吐の副作用が強く、翌日より投与を中止した。Dペニシラミンの投与は続行した。すると投与開始後4日目より不元気となり、頭重感を訴え次第に悪心嘔吐、気分不良、胸内苦悶、全身倦怠感などを訴え、投与後8日目には、発熱とともに、顔面、前胸部、腹部、背部、ソケイ部に著明な発疹を認めた。発疹の性状は、紅色で皮膚面よりわずかに膨隆し、形は小円形ないしは不整形円で、指圧により褪色し、経過とともに融合し、瘙痒感が著明で、落屑は認めず、色素沈着を残して治癒し

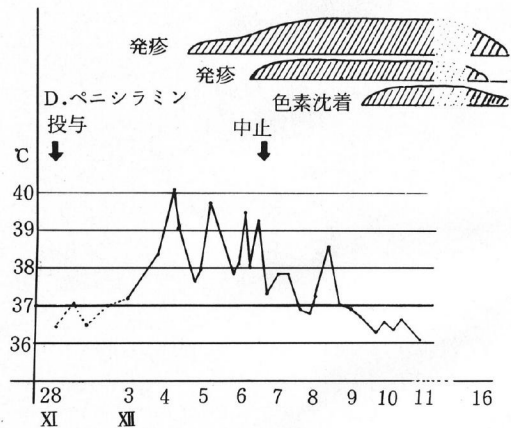


Fig. 4 Clinical course of febrile penicillamin eruption.

た。これよりさきには、左口腔粘膜に Koplik 斑様の白斑も認められ、あたかも麻疹を思わせる所見であった。麻疹の既往は不明瞭であるが、4~5才頃に罹患したようだとのことであった。こ

の発熱および発疹はD-ペニシラミンによる薬疹 (febrile penicillamine eruption) と考えられたために、投与を中止して。すると翌日より解熱の傾向を示した。一方発疹はこの頃がもっとも著明で12月7日にはほとんど全身におび、掻痒感もこの頃が著明であったが、12月10日頃から落屑を認めず消褪しはじめ、色素沈着を残して治癒した。

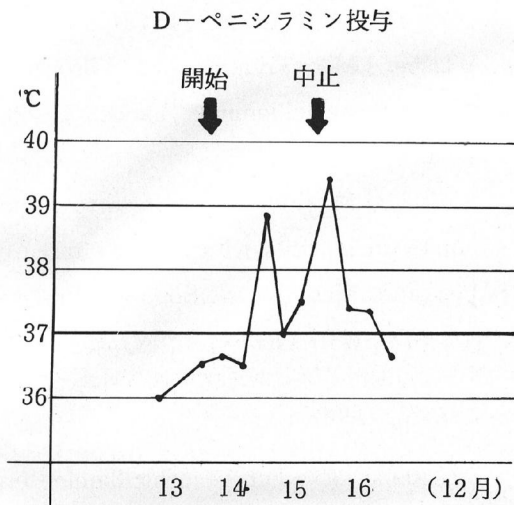


Fig.5 Period till initial fever after penicillamin administration.

その後12月26日に内科に転科したが、内科にて再度、D-ペニシラミンの投与を開始したところ、翌日より前回と同様の過敏反応が出現高熱を発した。また、熱発時の末梢血一般所見は、WBC 2200, RBC 417×10^4 , Hb 9.8 g/dl, Ht 31% と白血球減少と中等度の貧血を認めた。また、白血球分画では、St 31%, Seg 43%, Ly 10%, Mo 10%, Eo 4% と核の左方移動を認めた。以上のことから、この高熱を伴った発疹は、febrile penicillamine eruption と診断し、ペニシラミンの漸増法とステロイド剤の併用を行ったところ、この過敏反応を抑制することができた。

考 察

ペニシラミンは1956年、Walshe³⁾により尿中銅排泄量を増加させる薬物としてWilson病の治療に導入され、今日では、経口投与という便利さも加わって、Wilson病の標準的治療とされている⁴⁾⁵⁾。しかしながら一方では、その副作用が問題である。われわれの症例でも認められたような febrile penicillamine eruption も、その過敏性反応のひとつである。

febrile penicillamine eruption の発現頻度は、Walshe⁶⁾によると22例中2例(9%), Sternlieb⁴⁾は33例中5例(15%)有馬⁷⁾は10例中3例, Strickland⁸⁾は21例中7例(33%)と、報告者によりまちまちであるが、おおむね10~30%と考えられる。

発疹の出現時期は、投与開始後1週間前後に多く、またその性状は、尋麻疹様のものから麻疹様さらには大小不同の紅斑などさまざま、その分布も局所性のものから全身性のものまで一定していない。

Strickland⁸⁾によれば、この発疹はアンピシリン投与によりしばしば見られる抗原抗体反応としての副作用である発疹によく似ているという。

ペニシラミンのその他の副作用としては、血液像に対する影響として、白血球減少、血小板減少、赤血球減少などの報告を見、その他には一過性の筋緊張亢進、瘡口などが報告されている⁶⁾⁷⁾。

またこの過敏反応に対する治療法は、減感作療法 (desensitization), 抗ヒスタミン剤や cortico steroid の投与などの抗アレルギー療法がある。Strickland⁸⁾の報告した7例では、ペニシラミンを少量から投与開始し、一週間単位で200mgずつ増量する方法を採用し、その結果全例にステロイド剤などを併用することなく、投与続行可能となっている。また有馬⁷⁾は、ペニシラミン投与開始後1週間前後ではとくに発熱および発疹に留意し、発症時にはステロイドや、抗ヒスタミン剤の投与、あるいは、減感作療法で容易に処理できると述べている。

われわれの症例でも、再度のペニシラミンに対する過敏反応を認め、検査データもそれに一致するため、ペニシラミン漸増法とステロイド剤の

併用を行い治療を継続することができた。

おわりに

われわれは妹に abdominal type の Wilson 病を認める Wilson 病の同胞例で鉄欠乏性貧血を合併し、D-ペニシラミン投与により、著明な麻疹様の febrile penicillamine eruption を発症した症例を経験した。この過敏反応は、ペニシラミンの漸増法とステロイド剤併用により抑制することができた。ペニシラミン投与による種々の副作用が知られているが、Wilson 病に対する唯一に近い治療剤であり、このように何らかの方法で副作用を抑制しつつ治療を継続する必要がある。

(本論文の要旨は、第49回日本神経学会九州地方会に於て発表した。)

文 献

- 1) Wilson, S.A.K. : Progressive lenticular degeneration, familial nervous disease associated with cirrhosis of liver. Brain 34, 295-509, 1912.
- 2) Cairns, J.E., Williams, Walshe, J.M. : "Sunflower cataract" in Wilson's disease, Brit. Med. J. 3, 95-96, 1969.
- 3) Walshe, J.M. : Penicillamine, new oral therapy for wilson disease. Am. J. Med. 21, 487, 1956.
- 4) Sternlieb, I., Scheinberg, I.H., : Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration. J.A.M.A. 189, 748-754, 1964.
- 5) Walshe, J.M. : Treatment of Wilson's disease with penicillamine. Lancet. I, 158, 1960.
- 6) Walshe, J.M. : Toxic reactions to penicillamine in patients with Wilson's disease. Postgrad. Med. J. Oct. Suppl. 6, 1968.
- (7) 有馬正高 : Wilson 病の治療, 特にペニシラミン療法を中心として, 脳と神経 15, 49-55, 1963.
- 8) Strickland, T. : Febrile penicillamine eruption. Arch. Neurol. 26, 474, 1972.

Abstract

A Case of Familial Wilson's Disease Complicated with Febrile Penicillamine Eruption.

Shigeyuki TAKAKI

Department of Neurosurgery, College of Health Sciences, University of the Ryukyus.

Hidemasa HIGA

Department of First Internal Medicine, College of Health Sciences, University of the Ryukyus

Shigeki KUGA

Department of Neurosurgery, Kurume University School of Medicine

A case of familial Wilson's disease was reported. A 14-year-old schoolboy complaining slow, low voice and dystonia and tremor of the Lt. upper extremity was found to have Wilson's disease.

One of his three brethren was found to have an asymptomatic abdominal Wilson's disease. His neurological examination revealed, Kayser-Fleischer ring, saccadic eye movements, slow movement of the tongue, vacuous smile, dystonia, rigidity in the all extremities, especially severe in the Lt. upper extremity. Tremor was found in the Lt. upper extremity. Deep tendon reflexes were generally exaggerated. The serum ceruloplasmin and serum copper were reduced in the patient and his young sister.

D-penicillamine treatment in this patient triggered a febrile penicillamine eruption severe enough as if to suspect a measles. Desensitization was accomplished by starting at low doses of penicillamine and increasing at weekly intervals. The combined corticosteroids therapy was necessary.

(Ryukyu Univ. J. Health Sci. Med. 2 (3))