

有馬先生とウィルソン病と私 (Ⅲ)

—日本におけるウィルソン病の歴史—

ウィルソン病友の会顧問医師
日本ウィルソン病研究会代表幹事
東邦大学名誉学長・名誉教授
青木 継稔

はじめに

ウィルソン病友の会の皆様、お元気にお過ごしのこととお慶び申し上げます。

ウィルソン病治療薬は、毎日規則的に正しく服用してください。絶対に忘れず服用し、怠薬しないでくださいね。お願い致します。

昨年は、新型コロナウイルス感染拡大にて、日本ウィルソン病研究会（5月9日）、ウィルソン病友の会全国大会（5月10日）、ウィルソン病友の会北海道支部会（例年9月初）、ウィルソン病友の会関西支部会（例年11月）が中止となりました。残念です。今年も新型コロナウイルス感染がさらに拡大していて、どうなるか不透明です。ワクチン接種が始まり多くの人が受けることにより鎮火するかも知れませんが、前半はまだまだ厳しい状況が続くと思われまます。5月に予定されている友の会全国大会等は延期することも考慮しなければなりません。

さて、本稿は前回、前々回に引き続き、日本ウィルソン病研究や診察のパイオニアである有馬正高先生のことを記録に留めおきたいとペンを握りました。

11、国立精神神経センター時代の有馬先生

7年間勤められた鳥取大学医学部脳神経科小児科学講座教授を辞せられて、昭和52年春に、国立精神神経センター小児神経科部長および疾患研究部部長に就任されました。国立精神神経センターは、当時総理大臣であった田中角栄氏の肝入りで設立され、特に先天性筋ジストロフィー症の研究と診療が中心でした。また、多くの難病・小児神経疾患の研究と診療のメッカでもありました。

私は、有馬先生の研究室の流動研究員にして頂き、週1日、蒲田から池袋、西武池袋線に乗り「萩山」まで約90分かけて通いました。ウィルソン病、メンケス病（先天性銅欠乏症）Crigler-Najjar 症候群（ビリルビン代謝異常・核黄疸となる）、Gaucher 病やニーマンピック病、フェニールケトン尿症、メープルシロップ尿症などの研究等を受けさせて頂きました。

有馬先生の下に、全国の小児神経学を研究・診療する学徒が集まって来ました。ここで鍛錬された小児神経科医は全国の大学や医療機関で活躍されています。大学教授になられた方も何人もいらっしゃいます。

有馬先生はその後、病院長等に昇任されてご定年を迎えられ名誉院長になられました。

ウィルソン病の世界的権威であるところの Scheinberg 教授・Sternlieb 教授を有馬先生に紹介して頂いたのもこの頃でした。とくに、私が主催させて頂いた日本先天代謝異常学会に Sternlieb 教授が来日してくださいました。特別講演をお願いしました。有馬先生の研究室にいらした秋田出身の佐藤充先生が、両教授のニューヨークのアルバート・アインシュタイン大学の肝臓研究部門に留学されていた関係もあり、また、セントルイスのワシントン大学小児科の J.D Gitlin 教授とも知り合いとなりました。私の教室員の清水教一先生、次いで山口之利先生、さらに鈴木麻里子（現坂本）先生等が留学しました。

山口之利先生は Gitlin 教授のもとにてウィルソン病遺伝子を 1993 年に発見して論文としました。世界的に 3 つの研究室から同時期にウィルソン病遺伝子が発見されました。

また、この頃（1989-1990）に北海道大学の武市教授の研究室にて発見された LEC ラットがウィルソン病モデル動物であることを私ども教室でも確定し、後に山口之利先生がウィルソン病遺伝子異常を検出して世界的に認められた画期的な成果を挙げられました。

12、ウィルソン病の第2の治療薬の開発

1990年代までは、わが国におけるウィルソン病治療薬はD-ペニシラミン（商品名：メタルカプターゼ）のみが唯一、承認されていたのですが、D-ペニシラミンによる重篤な副作用（ネフローゼ症候群、慢性腎炎、重症筋力症、慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患等）などが報告されました。実際に、D-ペニシラミンの服用者の約20～25%に副作用が認められ、D-ペニシラミンが使用できないのです。1972年、Walshe（英国）は第2のウィル

ソン病治療薬・D-ペニシラミンが使用できない患者様のために、塩酸トリエンチンが有効であり、副作用が少ないことを報告しました。わが国では、認可されていないために、有馬先生の研究室と私どもの研究室にて塩酸トリエンチンを生成して、患者様やその家族に対して説明と同意を得て、全国のD-ペニシラミン不耐患者様に渡していました。

1990年に、漢方薬で有名な株式会社ツムラが、塩酸トリエンチンの我国における開発に協力してくださることになり、現厚生労働省(厚労省)は、オーファンドラッグ第1号として塩酸トリエンチンを指定し、開発のための研究班を組んでくれました。有馬正高先生がこの厚労省研究班の班長に任命されました。(日本におけるオーファンドラッグ法は1990年に制定:オーファンドラッグとは、非常に数少ない疾患の治療薬・稀な疾患の治療薬:後に厚労省薬務局は2万人以下の疾患とした)。

有馬正高先生の下に、全国のウィルソン病研究者による研究班が組織され、ウィルソン病に関する基礎的・臨床的研究が行われ、とくに塩酸トリエンチンの治験もなされました。当時、ウィルソン病候補遺伝子の発見、LECラットのウィルソン病モデル動物の出現などもあり、ウィルソン病研究が一挙に進展し、塩酸トリエンチンの治験・安全性も確認され、さらに投与量(急性期・維持期)についても決められました。5年間の研究・治験により、塩酸トリエンチンはわが国におけるオーファンドラッグ第1号として認可され、株式会社「ツムラ」より『メタライト-250』として保険適用・薬価収載されました。メタライト-250は、D-ペニシラミン不耐患者様に適用という事になりました。その後の研究の蓄積により、(1)神経症状によく効く(2)副作用が極めて少ない、等が判明しました。D-ペニシラミンも塩酸トリエンチンは、銅キレート薬であり、食事やおやつあるいは薬剤と一緒に服用すると、それらに含まれる銅と結合してしまい薬としての効果が消失します。したがって、食間空腹時あるいは食前1時間以上空けて服用することが必要です。

D-ペニシラミンや塩酸トリエンチンを食後に服用したためウィルソン病の治療効果がみられず、かえって悪化する症例が多くありますので、注意してください。

13、日本ウィルソン病研究会とウィルソン病友の会の発足について

塩酸トリエンチン開発に関する厚労省の研究班は、解散となりましたがウィルソン病についての研究や診療等について検討を継続する必要性があると判断して、不肖私・青木継稔の声かけにより、「日本ウィルソン病

研究会」が発足しました。当時の代表幹事に有馬正高先生に就任していた
だき、1996年に第1回研究会を開催しました。事務局は、東邦大学医療セ
ンター大橋病院小児科医局に置きました。開催場所は初期は、株式会社ツ
ムラの会議室をお借りしての開催でした。その後は、東邦大学医療センタ
ー大森病院の臨床講堂に固定し、毎年5月の第1あるいは第2土曜日に定
期的に開催しています(2020年5月は、新型コロナウイルス(COVID-19)
感染拡大により中止)。現代表幹事は、私・青木継稔が担当しています。
有馬先生には、毎回ご出席いただいております。

「日本ウィルソン病研究会」の発足に伴い、やはり私・青木継稔の声か
けにて、小峰恵子様にお話をして「ウィルソン病友の会」を発足させまし
た。当時、会長に小峰様、事務局に多くの方が担当して開催に至りました。
友の会は、会員相互のコミュニケーションの他に、医師と患者様との交流
等も行われ、子どもの患児を集めた『ウィルドレン』の会も誕生しました。
怠薬による病状の悪化・急死、キレート薬を食後服用していたための病状
の悪化、キレート薬と銅制限食の必要性、治療薬と副作用の問題なども話
題になりました。有馬先生は、ほとんど毎回、この全国大会(東邦大学医
療センター大橋病院臨床講堂にて開催:毎年5月日本ウィルソン病研究会
の翌日の日曜日)にご出席下さり、ご挨拶や会員へのメッセージ・経験談
などもお話下さいました。

「ウィルソン病友の会」は、5月の全国大会(東京)のほかに、「関西
支部会」(大阪医大)「北海道支部会」(札幌・国立医療センター)が開
催されています。

余談ですが、有馬先生はよく、以下のようなお話を下さっていました。
「ウィルソン病患者様は、治療しなければ(昭和40年以前にはわが
国にウィルソン病の治療はありませんでした。患者様(TH君)の母親がウ
ィルソン病治療薬D-ペニシラミンを認可・市販できるように当時の厚生大
臣に直訴して決まったとの話。厚生大臣の鶴のひと声が功を奏したという
今の時代では考えられない出来事ですね。)すべて20歳以前に亡くなっ
ていましたよ。ウィルソン病患者様が怠薬しなければ60歳以上まで生き
られるようになるなんて予想もしなかったですよ！」と感慨深げに話して
下さった御姿を忘れることはできません。

1 4、ウィルソン病治療薬のさらなる進展

1983年米国のBrewerら、1984年オランダのHoogenraadらにより、銅キレート薬ではなく、銅の腸管吸収阻害薬の亜鉛薬がウィルソン病治療に有効であることを相次いで報告しました。欧米ではすでに認可済みであったが、わが国においてはオーファンドラッグ・稀用薬なので製薬メーカーが手を出さないのです。2004年、ノーベルファーマ社の塩村社長が私の所に訪ねてくれました。その少し前に、日本で唯一に市販・薬価収載されている亜鉛薬の一つポラプレジング（プロマック：ゼリア）をターゲットに、亜鉛薬としてウィルソン病治療薬の一つとして治験を相談していました

（ポラプレジング・プロマックに含まれる亜鉛含量が少ないので多く服用しなければならない欠点がありました）。そんな中を塩村社長の熱意に圧倒され、感激してゼリアとの交渉を打ち切り、ノーベルファーマに、亜鉛薬の新規開発をお願いすることにしました。亜鉛薬の治験は、厚労省のメーカー主導型の方式が採用され、すべての認可までの工程がノーベルファーマにて行われました。我々は患者様の治験参加をお願いして全国の先生方に声をかけました。この間にBrewer先生の来日もあり、円滑に治験が進みました。

2008年に、日本において酢酸亜鉛がノーベルファーマ社から『ノベルジン：商品名』としてウィルソン病治療薬として承認・薬価収載されました。ノベルジンは、銅キレート薬ではなく、腸管における銅吸収阻害薬です。ノベルジンは、食後2時間あるいは食前1時間、2~3mg/kg/日を2~3回に分服することになりました。（原則は1日3回）。副作用が少なく予想以上の効果が得られています。ノーベルファーマの塩村社長に感謝しなければなりません。

ついでに、2019~2021年にかけてTTM（テトラチオモリブデート）が第3の銅キレート薬として、国際共同治験という新しい方式にて治験が進められています。TTMの銅キレート作用は極めて強く、また、脳にも作用して神経型ウィルソン病に有効性が高いと言われ、期待されます。

1 5、ウィルソン病の難病指定について

ウィルソン病は先天性（生まれつき）の遺伝病ではありますが、数少ない治療可能な疾患です。治療可能なのに、難病とは言えないという見解があります。

厚労省は、2015年から新たな難病対策を開始しました。医療助成が受けられるために、私どもはウィルソン病が難病指定に認可されることを希望しました。指定難病は、東京大学医学部神経内科教授、金澤一郎先生（後に、国立精神神経センター総長）が座長となり決められていきました。第1次指定難病に、ウィルソン病は除外されたので、座長の金澤一郎先生に「どうしてもウィルソン病を難病指定に入れて欲しい」と連絡し、有馬先生にもご尽力いただき NO. 171 番に第二次指定の際に加えて頂きました。

ついでに、1971年東邦大学在職中に有馬正高先生が初めて報告した「有馬症候群・有馬病」は、「ジュベール症候群関連疾患」として厚労省指定難病 NO. 177 番に登録されていますことを付記します。

あとがき

有馬正高先生とウィルソン病について、No. I (Will. No48)、No. II (Will. No49)、そして今回 No. III を Will. No. 50 という記念号に書かせて頂きました。約25年前の日本小児神経学会（会長：鈴木義之先生・東京大学小児科）の特別講演として、有馬正高先生は、「ウィルソン病研究40年」と題してお話されました。とても感銘深い内容であり感動してお聞きしたことを鮮やかに思い出します。その後も有馬正高先生はウィルソン病の研究・臨床に関与されました。有馬正高先生のウィルソン病研究の歴史は、1955（昭和30）年から始まり、すでに65年以上になります。日本のウィルソン病研究の歴史は、有馬正高先生に始まり今日に至っていることを決して忘れることはできません。

2021（令和3）年1月31日
青木 継稔 記