

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Factors affecting activities of daily living among patients with Wilson disease
別タイトル	Wilson 病患者の日常生活動作に関連する因子に関する検討
作成者（著者）	雨宮(林), 歩実
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：狩野修 / タイトル：Factors affecting activities of daily living among patients with Wilson disease / 著者：Ayumi Amemiya, Keiko Asakura, Yuji Nishiwaki, Norikazu Shimizu / 掲載誌：Journal of Inherited Metabolic Disease / 巻号・発行年等：46(4): 735-743, 2023
著者版フラグ	none
報告番号	32661 甲第1085号
学位記番号	甲第750号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD61255334

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

雨宮（林）歩実より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第750号

学位申請者： 雨宮（林）歩実

学位論文： Factors affecting activities of daily living among patients with Wilson disease

(Wilson 病患者の日常生活動作に関連する因子に関する検討)

著者： Ayumi Amemiya, Keiko Asakura, Yuji Nishiwaki, Norikazu Shimizu

公表誌： Journal of Inherited Metabolic Disease 46(4): 735-743, 2023

DOI: 10.1002/jimd.12634

論文内容の要旨：

背景・目的：Wilson 病は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。肝臓をはじめ、大脳基底核、角膜などに過剰な銅の沈着を認め、種々の臓器障害を呈する。過去の報告より本邦における Wilson 病患者の発症頻度は出生 30,000~34,000 人に 1 人と推定される。Wilson 病は治療可能な遺伝病の一つであり、早期診断と適切な治療が不可欠である。

近年、国外において、Wilson 病患者の Quality of Life や教育歴・収入源などに関する報告が散見されるようになってきたが、診断時の因子と日常生活動作(activities of daily living、以下 ADL)に関連する報告は非常に少ないのが現状である。また、東邦大学医療センター大橋病院小児科（以下、当科）では 1990~1991 年と 2005~2009 年に Wilson 病全国調査を実施したが、ADL に関する詳細な検討は行っていない。本研究は、本症患者の ADL に関連する因子の検討を行うことを目的とする。

対象・方法：全国 200 床以上の病院の小児科、消化器内科、神経内科、精神科、移植外科の 5 標榜科目を対象とした。対象となる 4,133 施設に対し、一次調査票を 2015 年に送付した。Wilson 病患者を診察していると回答した 206 施設に対し、二次調査票を 2016 年に送付し、284 例の回答を得た。調査時の ADL や性別が不明な症例や、本研究への同意が得られなかった施設の症例、合計 32 例を除外し、同期間に当科への通院歴があった 153 例を合わせた。さらに、症状が出現する前に Wilson 病と診断された症例（発症前型の症例）97 症例を除外し、最終的に 308 名を研究の対象とした。曝露因子として検討した調査項目は、性別、診断時の年齢、診断から調査までの期間、診断時の症状および所見（肝症状および所見、神経症状および所見、精神症状）である。

研究デザインは後方視的観察研究である。アウトカムはADL低下の有無とし、各調査項目との関連を修正ポアソン回帰分析で検討した。

結果：308名のうち97名(31.5%)において調査時のADL低下を認めた。ADL低下との関連(調整済みリスク比及び95%信頼区間)が示唆された因子は、診断から調査までの期間20年以上(2.34, 1.47-3.74)、神経症状(重症：3.63, 2.28-5.77、軽症：3.20, 1.96-5.23)、脾腫を伴う肝症状及び所見(2.57, 1.26-5.24)であった。

考察：診断から調査までの期間が20年以上であることとADL低下が関連したことは、加齢による影響とWilson病に関連する合併症を発症している可能性が考えられる。また、診断時に神経症状を有することとADL低下が関連したことについては、過去の報告から調査時にも神経症状が残存していることが示唆される。また、診断時に脾腫を伴う肝症状及び所見があることとADL低下が関連したことについても同様に、調査時に肝障害に伴う症状が残存している可能性が示唆される。この研究の強みは、まず日本全国で実施された調査であり、かつ患者ではなく主治医が質問票に回答していることである。このことより、我が国全体からの客観的データを収集して解析できていると考えられる。加えて、現在の症状や所見ではなく、診断時の患者の状態とADLとの関連性を明らかにしたことで、今後、診断時にそれぞれの症例の予後を予測するうえでの有用な情報になり得ると考えられる。

結論：Wilson病患者のADL低下には、診断時の神経症状、脾腫を伴う肝症状及び所見、診断から調査までの期間が20年以上であることが関連していた。初診時に神経症状や脾腫を伴う肝症状や所見があるWilson病患者に関しては注意深く診療にあたる必要があると考える。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 750 号	氏 名	雨 宮 (林) 歩 実
学位審査担当者	主 査	狩 野 修
	副 査	村 上 義 孝
	副 査	高 月 晋 一
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	弘 世 貴 久
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>先天性銅代謝異常症の代表的疾患である Wilson 病 (WD) は、肝臓をはじめ、大脳基底核、角膜などに過剰な銅の沈着を認め、種々の臓器障害を引き起こす疾患であり、本邦における有病率は、30,000～34,000 人に 1 人と推定されている。WD 患者の日常生活動作 (ADL) を予測することは非常に重要であると考えられるが、ADL に関する研究はこれまでほとんど調査されてきていない。東邦大学医療センター大橋病院小児科でも、1990-1991 年と 2005-2009 年に Wilson 病の全国調査を実施したが、ADL に関する詳細な検討は実施していない。そのため本研究では、WD に関連する要因を検討することを目的とした。</p> <p>全国の 200 以上の病床数を有する 4,133 施設に対し、一次調査票を送付し、最終的に 308 名を研究対象とした。調査項目は、性別、診断時の年齢、診断から調査までの期間、診断時の症状および所見とした。ADL 低下の有無をアウトカムとし、各調査項目との関連を修正ポアソン回帰分析で検討した。</p> <p>結果、31.5%にあたる 97 名において調査時の ADL 低下を認めた。ADL 低下との関連 (調整済みリスク比および 95%信頼区間) が示唆された因子は、診断から調査までの期間が 20 年以上、神経症状合併、脾腫を伴う症例であった。診断から調査までの期間が 20 年以上であることは、WD に関連した症状が合併し、さらに加齢による影響もあると考えられた。また、診断時に神経症状や脾腫を有することは、調査時にも神経症状や肝障害が残存していることによる影響と推測した。本研究は全国調査であり、患者ではなく主治医が質問票に回答していることから客観的データが収集できたと考えた。さらに調査時の所見ではなく、診断時の患者の状態と ADL の関連性を明らかにしたことで、今後、診断時に症状と ADL の予後を推測する上で有用な研究になり得ると考えた。初診時に神経症状や脾腫を伴う WD 患者に関しては、ADL 低下が予想され、より注意深く診療する必要があると結論づけた。</p> <p>学位審査会は 2023 年 7 月 26 日に狩野、高月、内藤の 3 名が出席して行われ、村上、弘世からは事前に書面審査が提出された。まず申請者より約 20 分間の研究報告の後に質疑応答が行われた。質疑応答では、症状出現前の WD をどのように診断したのか、ADL のスコアは独自の評価法なのかなどの質問がされ、申請者はそれら全ての質問に適切に回答した。以上より、本研究は審査委員全員一致のもとで、学位に値するものと判断された。</p>		