

Wilson's Disease 威爾森氏症

許靜婷 陳宏毅

一、前言

威爾森氏症是一種罕見的遺傳性疾病，主要是染色體發生異常所造成的。也有人稱它為 copper storage disease，它是一種人體內累積過多的銅所導致的疾病。銅在許多食物裡都有，而人類所需要的銅並不多，所以當我們在飲食上攝取過多的銅時，第 13 對染色體上的基因 ATP7B 會產生銅的傳送蛋白，這個傳送蛋白會使得銅與 apoceruloplasmin 結合形成 ceruloplasmin (藍胞漿素)，然後把過多的銅從肝臟移除。

大多數威爾森氏症患者屬於體染色體隱性遺傳，通常沒有家族病史，也就是說患者會從父母親(身上只

有一條有缺陷的基因，但不會發病也不需治療，通常稱他們為 carriers)身上各遺傳到一條有缺陷的基因，不分性別，每一胎皆有 1/4 的機率會罹患此症。而威爾森氏症的患者就是 ATP7B 產生突變，當 ATP7B 發生異常時，銅堆積在肝臟無法排除，因而造成肝的損害。等到時間久了，過多的銅就隨著血液流到全身，開始對其他的部位像是腎臟、血液、神經系統及精神方面造成傷害。

二、臨床表徵

威爾森氏症的發生機率大約是 1/30000，發生症狀的年齡大多數介於 5~40 歲之間。而它所呈現的臨床表徵包括了肝臟、神經、精神，還有其他方面。

- (1)在肝臟所可能呈現的有：慢性肝炎、肝指數異常、急性肝衰竭等等。
- (2)在神經方面會呈現:Parkinsonian-like tremor、僵直、講話含糊不清、流口水、步伐笨拙。
- (3)在精神方面：個性改變、學業成績退步、憂鬱、偏

執、緊張。

銅離子濃度在 CSF 的濃度會比正常人高 3~4 倍，但在接受治療後銅離子濃度會下降。

眼部可能會有 Kayser-Fleischer rings(凱式環)的產生，一團棕色或灰綠色的環在角膜呈現，它所產生的顏色主要是銅離子跟硫結合沉澱所生成。其他可能會產生的症狀還包括了心律不整、月經不規則、骨質疏鬆及胰臟炎等等。

三、診斷

在診斷方面，主要用於診斷是否為威爾森氏症的方法包括：Slit lamp examination 裂隙燈(用於檢測凱式環)、Serum aminotransferases、血清中的藍胞漿素濃度、血清中的銅離子濃度、24 小時尿液中銅離子排除量、Penicillamine challenge(用來輔助尿銅量的收集，

提高專一性)、肝組織切片及 Molecular Genetic Testing。診斷並非只用其中一種檢測方式即可斷定為威爾森氏症患者，需要多種的檢驗才能確認診斷。圖一即為一般診斷時的流程。

四、治療

而在治療方面主要分為藥物治療及飲食控制。藥

物治療分為兩個階段:第一階段要先移除器官組織中

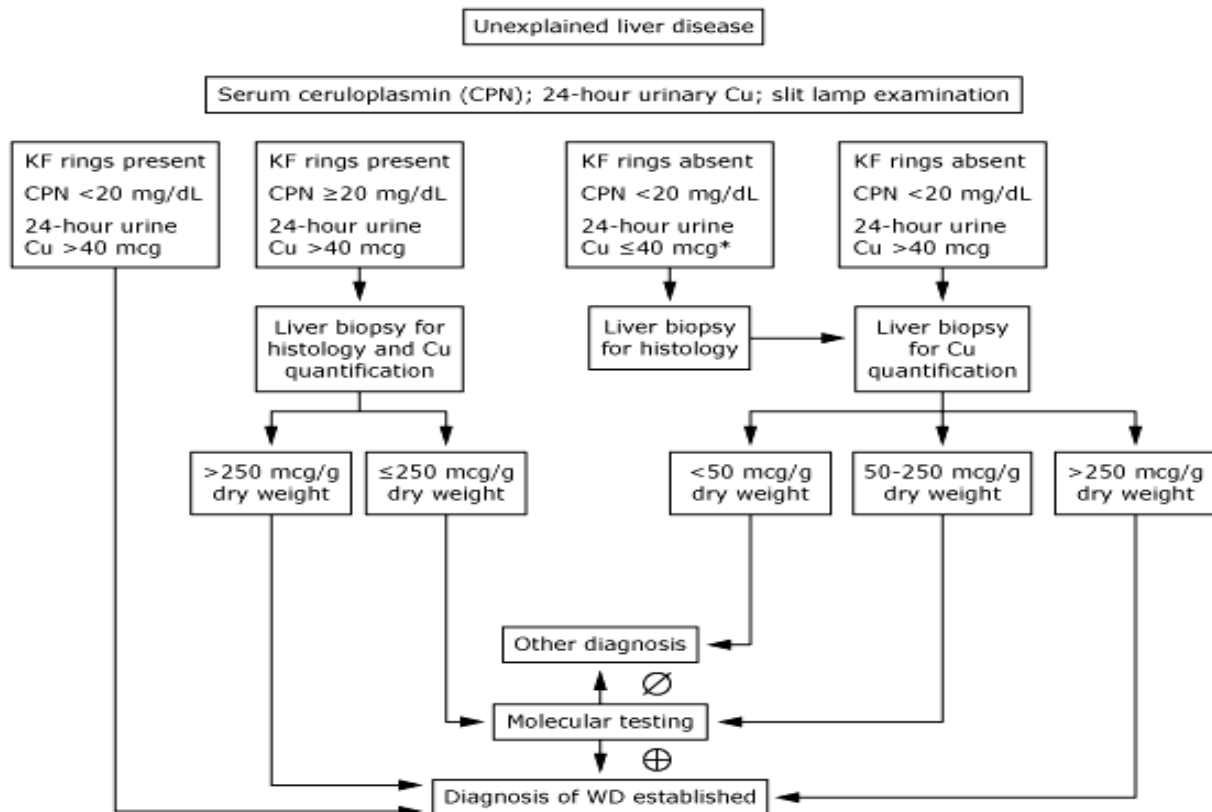
累積的銅離子；第二階段則是在移除累積的銅離子後，預防銅的再累積。而目前台灣所使用的藥物有三

種：D-penicillamine、Trientine 及 Zinc。接下來就分別介紹這三種藥物：

Hepatic	<ul style="list-style-type: none"> ● Asymptomatic hepatomegaly ● Isolated splenomegaly ● Persistently elevated serum aminotransferase activity (AST, ALT) ● Fatty liver ● Acute hepatitis ● Resembling autoimmune hepatitis ● Cirrhosis: compensated or decompensated ● Acute liver failure
Neurological	<ul style="list-style-type: none"> ● Movement disorders (tremor, involuntary movements) ● Drooling, dysarthria ● Rigid dystonia ● Pseudobulbar palsy ● Dysautonomia ● Migraine headaches ● Insomnia ● Seizures
Psychiatric	<ul style="list-style-type: none"> ● Depression ● Neurotic behaviours ● Personality changes ● Psychosis
Other systems	<ul style="list-style-type: none"> ● Ocular: Kayser-Fleischer rings, sunflower cataracts ● Cutaneous: lunulae ceruleae ● Renal abnormalities: aminoaciduria and nephrolithiasis ● Skeletal abnormalities: premature osteoporosis and arthritis ● Cardiomyopathy, dysrhythmias ● Pancreatitis ● Hypoparathyroidism ● Menstrual irregularities; infertility, repeated miscarriages

【表一】威爾森氏症的臨床表徵

【圖一】Approach to diagnosis of Wilson disease (WD) in a patient with unexplained liver disease



1.D-penicillamine:為一種螯合劑,它含有硫氫基可以跟體內的銅離子螯合,促進銅離子從尿液中的排除。另外像風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis)的病人也會使用此藥來治療。由於食物會降低D-penicillamine 大約50%的吸收率,所以此藥建議飯前一小時或飯後兩小時服用。而劑量上通常是一開始先給予 250~500 mg/day,服用4~7天,之後若有要調整劑量則可再增加。此藥懷孕分級為D級,若是風濕性關節炎的孕婦,不建議使用此藥;但對於威爾森氏症的病人,建議繼續使用但需減低劑量,因為有研究指出若停止使用藥物,對病人的傷害會更嚴重,甚至可能造成死亡;而哺乳的婦女則不建議使用。由於副作用很多,且可能會加重病患神經方面的症狀,甚至可能產生新的神經方面症狀,導致約有5%的病人停止服用此藥物。另外Penicillamine 會影響Pyridoxine(Vit B6)的生合成,所以在服用此藥的病患須要補充Pyridoxine 25 mg/day。

2.Trientine hydrochloride 也是螯合劑,它的結構中含有四個氮原子可以跟銅螯合,進而促進銅離子從尿液中的排除。一般給予劑量為750~1500 mg/day分2~3次給予,飯前一小時或飯後兩小時服用。懷孕分級為C級,孕婦建議繼續使用但需減低劑量。對於哺乳婦

女,藥物是否會分泌至乳汁中目前還不明確。Trientine的作用影響和Penicillamine大致相同,但所產生的副作用比Penicillamine少。本藥有可能造成缺鐵性貧血,所以需要監測鐵離子,若鐵離子缺乏需要補充鐵時,建議要與Trientine間隔開兩個小時。

3.Zinc Acetate 會誘導metallothionein(攜銅蛋白)與銅離子產生結合,而結合的銅離子會隨著正常腸細胞的脫落而從糞便排除體外。給予劑量為150 mg/day分三次給予,而口服此藥一樣需要飯前一小時或飯後兩小時使用。懷孕分級為A級,孕婦可以使用,但因Zinc 會分泌至乳汁中,所以哺乳婦女不建議使用。一般在服用此藥物前,患者應已經使用過螯合劑治療,當患者臨床上的症狀呈現穩定後,就可以開始使用Zinc 當做維持治療。但在孕婦或使用Penicillamine後產生神經症狀惡化的病人可以當作第一線的治療藥物。較常產生的副作用主要是腸胃不適。

4.威爾森氏症的病人另外還有一種治療方法,就是肝臟移植。通常肝臟移植只會用在急性肝衰竭或是對藥物治療沒有反應的病人身上。產生急性肝衰竭的病人需要進行肝臟移植手術,而在一開始需要先快速的將血液中累積的銅移除,可使用血液透析、腹膜透析或是血液置換術。

五、飲食上的建議

在飲食方面,病患每天所攝取的銅離子含量不得超過1~2mg,飲用水的來源也須特別注意,像是山泉水之類來源不明的都要盡量避免。

下表可提供病患飲食上參考:

食物類別	可經常食用	限量食用	忌食
主食類 (五穀根莖類)	白麵包, 白飯, 義大利麵條, 冬粉, 米粉	全麥麵包, 全麥餅乾, 馬鈴薯, 南瓜	扁豆, 粟, 大麥, 胚芽, 燕麥, 新鮮地瓜
肉, 魚, 豆, 蛋類	雞蛋, 雞肉, 牛肉, 一般魚類	火雞肉, 豬肉, 羊肉, 鴨肉, 鵝肉	肝, 心, 腎, 腦, 牡蠣, 貝類, 蝦, 龍蝦, 蛤蜊, 螃蟹, 烏賊, 鮭魚, 黃豆粉, 豆製品, 豆腐
蔬菜類	一般蔬菜	豆芽, 菠菜, 番茄汁及其製品, 花椰菜, 蘆筍, 豌豆	菇類, 青豆
水果類	一般水果	芒果, 木瓜, 梨子, 鳳梨	油桃, 加工脫水水果, 葡萄乾, 蜜棗, 李子, 酪梨

油脂類	奶油, 鮮奶油, 乳瑪琳, 美奶滋, 沙拉油	花生醬, 橄欖	堅果, 核果, 種子類及其製成之油脂
奶類	鮮奶, 起司, 優格, 冰淇淋		巧克力牛奶, 豆奶
糖, 甜點類	果凍, 果醬, 一般糖果	糖漿	巧克力, 可可糖, 花生糖, 芝麻糖, 杏仁糖
飲料類	咖啡, 茶, 果汁, 檸檬水	碳酸飲料	可可, 巧克力飲品, 礦泉水, 豆漿
其他	去離子水	罐頭湯, 番茄醬	酵母, 含銅的綜合維他命, 含酒精飲料

六、結論

接受治療的病患通常需定期做理學檢查、slit-lamp examination(檢測凱式環)、肝功能、全血球數、血清中藍胞漿素及血清中銅離子濃度的檢測以及24小時尿液中銅的排除量。威爾森氏症的治療是需要

長時間的，不能擅自停用藥物，且藥物治療加上平常飲食的控制對疾病上的控制會有更好的效果。

七、參考文獻

1. Wilson's Disease Association International.
2. Martins da Costa, C ,Baldwin, D, Portmann, B, et al. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson disease. Hepatology 1992; Apr;15(4):609-15.
3. American Association For the Study of Liver Disease(AASLD).
4. UPTODATE:
 1. Diagnosis of Wilson's disease.
 2. Treatment of Wilson's disease.
 3. Pathogenesis and clinical manifestations of Wilson's disease.
5. Micromedex.
 1. Zinc Acetate.
 2. Penicillamine.
 3. Trientine.
6. Roberts, EA, Schilsky, ML. A practice guideline on Wilson disease. Hepatology 2003; Jun;37(6):1475-92.
7. Roberts, EA, Schilsky, ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008; Jun;47(6):2089-111.
8. Brewer GJ; Yuzbasiyan-Gurkan,V.Wilson disease .Medicine (Baltimore) 1992 May;71(3):139-64.
9. Steindl P; Ferenci P; Dienes HP et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. Gastroenterology 1997 Jul;113(1):212-8.
10. 罕見疾病基金會.
11. 威爾森氏症照護手冊.