

2009J6157A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業 奨励研究分野

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と
患者数の実態調査に関する研究報告書

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新宅 治夫

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業 奨励研究分野

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と 患者数の実態調査に関する研究報告書

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新宅 治夫

平成 22 (2010) 年 3 月

〈目 次〉

はじめに	3
I. 班員名簿	4
II. 総括研究報告	5
主任研究者：新宅 治夫	
III. 分担研究報告	
1. 小児神経伝達物質病の疫学調査	
1) 小児神経伝達物質病における全国調査結果（一次調査）	6
大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 服部 英司	
2) 小児神経伝達物質病における全国調査結果（二次調査）	11
北海道大学病院 小児科 斉藤 伸治	
2. 小児神経伝達物質病の病像	
1) 瀬川病の臨床像について	12
埼玉県立小児医療センター 神経科 浜野 晋一郎	
2) AADC 欠損症の臨床像と病態生理	15
山形大学医学部 小児科学講座 加藤 光広	
3) SSADH 欠損症の臨床像と病態生理	17
名古屋大学医学部 小児科 夏目 淳	
4) 非ケトーシス型高グリシン血症の臨床象と病態生理および2次調査用紙作成の試み	18
久留米大学医学部 小児科学 松石 豊次郎	
5) チロシン水酸化酵素欠損症(Tyrosine hydroxylase efficiency)の臨床像と病態生理	20
鳥取大学医学部 脳神経小児科 前垣 義弘	
6) セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症の臨床像と病態生理について	21
国立病院機構西新潟中央病院 小児科 遠山 潤	
3. 小児神経伝達物質病の新たな検査法の開発	
1) 瀬川病・TH 欠損症・SR 欠損症の遺伝子解析—巨大欠失の検出を含めて—	23
大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 新宅 治夫	
2) 瀬川病の生化学的スクリーニング法の開発と検討	25
大阪市保健所 藤岡 弘季	
3) AADC 欠損症の遺伝子解析	27
山形大学医学部 小児科学講座 加藤 光広	
4) AADC 欠損症の新たな検査法の開発について—タンデムマススクリーニングの試み—	27
東京都立東部療育センター 井手 秀平	

4. 小児神経伝達物質病の診断基準の策定にむけて	
1) 瀬川病の診断基準について	29
瀬川小児神経学クリニック 野村 芳子	
2) AADC 欠損症の診断基準	31
山形大学医学部 小児科学講座 加藤 光広	
3) コハク酸セミアルデヒド脱水素 (SSADH) 欠損症 診断基準作成のための資料	32
国立成育医療センター 神経内科 久保田 雅也	
4) セピアプテリン還元酵素欠損症 診断手順	34
国立病院機構西新潟中央病院 小児科 遠山 潤	
5) 小児神経伝達物質病の診断手順 —まとめ—	35
瀬川小児神経学クリニック 瀬川 昌也	
IV. 班会議プログラム・資料	41
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	85
VI. 研究成果の刊行物・別刷	86

はじめに

小児神経伝達物質病 (PND) はシナプスでの情報伝達を担う神経伝達物質の異常による疾患であるが、胎児期や乳幼児期のニューロンがシナプスを形成してネットワークを構成する際に神経伝達物質の異常が起これば、小児の神経発達に重大な異常が発生すると考えられる。この意味ですでにネットワークができあがった後の成人の神経伝達物質病であるパーキンソン病、うつ病などと病態が異なり、臨床症状や治療法が異なることが予測される。

これまで神経伝達物質のうち、ドーパミン、セロトニン系の合成調節にはテトラヒドロbiopterin (BH4) が補酵素として関与しており、このBH4合成系の律速酵素の部分欠損により瀬川病をきたすことが見いだされている。その他のBH4欠損症やチロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症でも、不随意運動や精神症状を来すことが知られている。これまで瀬川病やBH4欠損症で髄液の化学診断、血球の酵素診断、遺伝子診断を行ってきたが、神経伝達物質病に共通の診断基準は作成できていない。

一方、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の欠損では低緊張や眼球偏倚などの症状を来すことが明らかになっている。また、 γ -アミノ酪酸 (GABA) の異常では、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症などが知られている。しかし、これらの諸疾患は幼少期より発症するまれな遺伝性疾患として独立に研究されてきており、神経伝達物質病として共通の診断基準は作成されていない。いずれも中枢神経系に症状があり小児神経疾患として取り扱われているが、病因は神経伝達物質の代謝異常症であり早期に適切な診断と治療が必要である。

しかし臨床症状による診断は困難であり患者が適切に診断されず、有効な治療を受けられていない可能性がある。これらの疾患について、小児神経伝達物質病として総合的に検討し、病態生理のさらなる理解、診断基準の確立、新しい治療法の開発が急務である。

本研究班では平成21年度の神経伝達物質病患者の全国調査で、瀬川病、AADC欠損症、SSADH欠損症、TH欠損症、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症の5疾患についてその頻度と分布を調査し、100人以上のPND患者の存在を確認した。本研究の特色は、神経伝達物質の異常に起因する個々の希少疾患を統合し集約することであり、神経伝達物質病として共通の概念で病態を解明することが独創的である。その成果は国民の健康・福祉の向上につながるだけでなく、医療・行政に対する信頼が増すことで社会への貢献は計り知れないものがあると考えられる。

I. 班員名簿

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	新 宅 治 夫	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学	准教授
研究分担者	瀬 川 昌 也	瀬川小児神経クリニック	院 長
	加 藤 光 広	山形大学医学部発達生体防御学講座小児医科学分野	講 師
	斉 藤 伸 治	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	講 師
	浜 野 晋一郎	埼玉県立小児医療センター神経科	部 長
	久保田 雅 也	国立成育医療センター第一専門診療部神経内科	医 長
	遠 山 潤	国立病院機構西新潟中央病院統括診療部神経部小児科	医 長
	夏 目 淳	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	講 師
	服 部 英 司	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学	講 師
	前 垣 義 弘	鳥取大学脳神経小児科	准教授
	松 石 豊次郎	久留米大学医学部小児科	教 授
井 手 秀 平	東京都立東部療育センター	医 員	
研究協力者	伊 藤 康	東京女子医科大学小児科	助 教
	藤 岡 弘 季	大阪市福島区保健福祉センター	医 長
	横 井 俊 明	大阪市立大学医学部附属病院	後期研究医
	佐久間 悟	西宮市立中央病院小児科	副医長
	野 村 芳 子	瀬川小児神経学クリニック	副院長
	八 森 啓	瀬川小児神経学クリニック	医 師
	木 村 一 恵	瀬川小児神経学クリニック	医 師
	長 尾 ゆ り	瀬川小児神経学クリニック	医 師
	寺 尾 安 生	瀬川小児神経学クリニック	医 師
	雪 下 昌 子	瀬川小児神経学クリニック	検査技師
	沼 倉 周 彦	山形大学医学部附属病院小児科	助 手
	南 谷 幹 之	埼玉県立小児医療センター保健発達部	副部長
	吉 成 聡	東京慈恵会医科大学小児科	助 教
	菊 池 健二郎	埼玉県立小児医療センター神経科	医 長
	山 下 裕史郎	久留米大学医学部小児科学	准教授
	永 光 信一郎	久留米大学医学部小児科学	講 師
星 野 英 記	国立成育医療センター 神経内科	医 員	
戸 川 雅 美	鳥取大学医学部脳神経小児科	助 教	
事 務 局	楠 根 佐緒里	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 〒 545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 TEL 06-6645-3816 FAX 06-6636-8737 e-mail saori@med.osaka-cu.ac.jp	秘 書
経理事務担当者	時 田 奈穂美	大阪市立大学医学部附属病院経営企画課 TEL 06-6645-2811 FAX 06-6646-3463 e-mail tokida@med.osaka-cu.ac.jp	

II. 総括研究報告

主任研究者 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 新宅治夫

小児神経伝達物質病は幼少期より発症するまれな遺伝性疾患として独立に研究されてきたが、いずれも中枢神経系に症状があり代謝異常に起因する小児神経疾患として早期に適切な診断と治療が必要である。しかしながら、臨床症状による診断は困難であり適切に診断されず有効な治療を受けられていない可能性がある。これらの疾患について、小児神経伝達物質病として総合的に検討し、病態生理のさらなる理解、診断基準の確立、我が国における患者数、分布の把握が急務である。この目的を達成するために本研究では全国を7つの地区に分け各拠点病院の小児神経を専門とする医師を分担研究者とする研究班を構成し、これまで組織的・体系的に研究されてこなかった神経伝達物質病の患者数の把握とその分布、さらに診断基準の作成を行った。

対象疾患はBH4合成酵素の部分欠損による瀬川病を中心として、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症、その他のBH4欠損症やチロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症などのドーパミン・セロトニン代謝系の異常症や、 γ -アミノ酪酸の異常では、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症などがあげられるが、非ケトン性高グリシン血症

(NKH) についても調査した。これらの小児神経伝達物質病の疾患概念を作成し、全国の小児神経疾患を扱う1600以上の医療機関を対象に疫学調査を行い100人以上の患者の存在を初めて明らかにした。瀬川病では瀬川クリニックにその約1/3が集中していたもののそれ以外の地区では全国にほぼ均等に分布していた。AADC欠損症、SSADH欠損症、NKHなどは数例の報告が認められたが、SR欠損症やTH欠損症は今回の報告では不明であった。これらの患者の診断・治療、臨床経過の2次調査に基づき新しい診断基準を作成し、さらに神経伝達物質病の新たな診断法の確立や治療法の開発を行う予定である。

本研究は早期診断と効果的な新しい治療法の確立だけでなく、小児神経発達における神経ネットワークの構築過程の解明を目指すものである。本研究の特色は、神経伝達物質の異常に起因する個々の希少疾患を統合し集約することであり、神経伝達物質病として共通の概念で病態を解明することが独創的である。その成果は国民の健康・福祉の向上につながるだけでなく、医療・行政に対する信頼が増すことで社会への貢献は計り知れないものがあると考えられる。

Ⅲ. 分担研究報告

1. 小児神経伝達物質病の疫学調査

小児神経伝達物質病における全国調査結果
(一次調査)

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学、
西宮すなご医療福祉センター
服部 英司

小児神経伝達物質病 (PND) は、神経伝達物質の代謝異常に関わる遺伝的疾患群の総称である。小児期に神経伝達物質の異常がおこると、神経発達に大きな影響を及ぼすことが知られている。今回の一次調査は、① Tyrosine hydroxylase deficiency (TH 欠損症)、② 常染色体優性 guanosine triphosphate (GTP) cyclohydrolase I deficiency (瀬川病)、③ Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADC 欠損症)、④ Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH 欠損症) の 4 疾患を中心に、PND とその可能性のある患者の我が国における実態を把握することを目的とした。

方法

日本小児科学会研修指定病院の小児科 788 施設、主要な病院の神経内科 708 施設、重症心身障害児施設や療育施設 126 施設に疾患の概要の説明文とともに患者数の調査票を送付した (合計 1622 施設)。調査対象は、過去 3 年間 (平成 18 年 1 月 1 日～平成 20 年 12 月 31 日) に対象施設を受診した PND と考えられる全患者 (新入院、繰越入院、新来、再来患者のすべて) とし、15 歳以下に限定せずに回答するように依頼した。さらに、PND の可能性が否定できない不随意運動を示す未診断の患者数も記入してもらった。調査は全国を 8 つの地域に分け (北海道、東北、甲信越・北陸、関東、東海、近畿、中四国、九州・沖縄) て、それぞれの地域の担当班員 (関東のみ 4 人) が対象施設調査への協力を依頼するなど、アンケート回収率の向上に努めた。

一次調査の調査内容と調査時に同封した説明文を以下に示す。

「小児神経伝達物質病の全国疫学調査」

【一次調査票のご記入の前に】

小児神経伝達物質病は、表 1 のような神経伝達物質の代謝異常に関わる遺伝的疾患群のすべてが

含まれます。具体的な疾患としては、表 2 のような疾患が神経伝達物質病と考えられており、伝達物質の種類やその異常の内容に基づき分類されています。

いずれの疾患も、稀な疾患ではありますが、神経伝達物質の異常に基づく疾患として、共通の要素をもつ一方で、診断の難しさのために、確定診断できていない症例も多いと推定されます。

今回の調査は、Tyrosine hydroxylase deficiency (TH 欠損症)、常染色体優性 guanosine triphosphate (GTP) cyclohydrolase I deficiency (瀬川病)、Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADC 欠損症)、Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH 欠損症) を中心にして、小児神経伝達物質病とその可能性のある患者様の実態を把握することを目的としています。小児神経伝達物質病では、原因不明の不随意運動 (ジストニアや oculogyric crisis) などの特徴的症状をしばしば示します。そこで、このような症状をもとに神経伝達物質病を疑われる患者様も調査の対象といたしました。調査を元に診断基準と手順の確立を行いたいと考えています。

今回の一次調査の結果に基づき、疾患別に二次調査を計画しています。お忙しいとは存じますが、調査にご協力をお願いいたします。

表 1. 神経伝達物質の種類

アミノ酸：グルタミン酸、グリシン、 γ -アミノ酪酸 (γ -amino butyric acid : GABA)
モノアミン：ドパミン、アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリン
ペプチド：神経ペプチド
その他：一酸化窒素

表 2. 神経伝達物質病 (参考文献 1)

- (1) モノアミン代謝の疾患
- モノアミン合成に関連する疾患
 - Tyrosine hydroxylase deficiency (TH 欠損症)
 - Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADC 欠損症)
 - BH4 合成に関連する疾患
 - 常染色体優性 GTP cyclohydrolase I deficiency (瀬川病)

- Sepiapterin reductase deficiency (SR 欠損症)
 - 常染色体劣性 GTP cyclohydrolase I deficiency (GTPCH 欠損症)
 - 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency (PTPS 欠損症)
 - Dihydropteridine reductase deficiency (DHPR 欠損症)
 - Pterin-4 α -carbinolamine dehydratase deficiency (PCD 欠損症)
3. モノアミン分解に関連する疾患
- Monoamine oxidase deficiency (MAO 欠損症)
 - Dopamine β -hydroxylase deficiency (DBH 欠損症)
- (2) グリシン代謝に関連する疾患
4. Glycine encephalopathy (Nonketotic Hyperglycinemia : NKH)
- (3) γ -Amino Butyric Acid (GABA) 代謝に関連する疾患
5. GABA 合成に関連する疾患
- Glutamic acid decarboxylase deficiency (GAD 欠損症)
 - Pyridoxine and pyridoxal 5'-phosphate dependency
6. GABA 分解に関連する疾患
- GABA-transaminase deficiency (GABA-T 欠損症)
 - ④ Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH 欠損症)
 - Homocystinosis

【一次調査票のご記入について】

一次調査では、小児神経伝達物質病を伝達物質の種類と代謝異常の内容に基づいた分類に従って、該当する患者数をご記入ください。なお、TH 欠損症、AADC 欠損症、瀬川病、SSADH 欠損症の4つの疾患については、特に個別にその患者数をご記入下さい(内数で記入してください。例：ビオプテリン合成の疾患の患者数10例、その内瀬川病7例)。これらの診断・分類に含まれないが、原因不明のジストニアあるいは oculogyric crisis (*) その他の不随意運動を呈し、現在、診断が確定していない症例についても症例数をご記入ください。ただし、周産期異常に基づく脳性麻痺、先天奇形・Wilson 病・Hallervorden-Spatz 病・遺伝性痙性対麻痺など、明らかに他の疾患であると診断されている症例は除外します。

(*) oculogyric crisis : 注視発作性クレーゼ。注視時に誘発される眼球の異常運動。

- 「小児神経伝達物質病の全国疫学調査」一次調査票
1. モノアミン合成に関連する疾患 () 例
 - その内 ① TH 欠損症 () 例
 - その内 ② AADC 欠損症 () 例
 2. ビオプテリン合成に関連する疾患 () 例
 - その内 ③ 瀬川病 () 例
 3. モノアミン分解に関連する疾患 () 例
 4. グリシン代謝に関連する疾患 () 例
 5. GABA 合成に関連する疾患 () 例
 6. GABA 分解に関連する疾患 () 例
 - その内 ④ SSADH 欠損症 () 例
 7. 原因不明のジストニア、oculogyric crisis、その他の不随意運動を示す患者数 () 例

・該当する患者様がおられない場合には、「0」とご記入ください。

・同封しました葉書に患者数をご記入後、記入面に添付のセキュリティシールを貼付してご返送ください。

【参 考】

表2の個々の疾患について概要を記載いたします。

1) Tyrosine hydroxylase deficiency (TH 欠損症)

チロシンをL-ドーパに変換する酵素の欠損であり、ドパミン、エピネフリン、ノルエピネフリンの合成障害をきたします。常染色体劣性遺伝(遺伝子座11p15.5)で、進行性脳症の症状を示して予後不良です。臨床症状は、ジストニア、錐体外路徴候、眼瞼下垂、縮瞳、起立性低血圧を示します。L-ドーパは症状を改善させますが、完治にはいたりません。

2) Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADC 欠損症)

この酵素の欠損により、L-ドーパと5-HTP からドパミンおよびセロトニンの合成が障害されます。その結果、セロトニンとカテコラミンの欠損が生じます。常染色体劣性遺伝(遺伝子座7p11)。

臨床症状は、筋緊張低下、斜頸などの錐体外路運動症状、ジストニア、眼瞼攣縮、アテトーゼ、ミオクローヌスが中心です。その他、著明な発達遅滞、不機嫌、睡眠障害、自律神経症状(体温調節障害、発汗障害、唾液分泌過多、失神、心拍呼吸停止、交感神経反射の障害)を示します。新生児期には低体温、活気の低下、哺乳力低下、眼瞼下垂、低血圧を伴います。しばしば、脳性麻痺やてんかん、ミトコンドリア脳筋症と間違われます。

髄液中のHVA、5HIAAの低下、L-dopa、5HTP、3-O-methyldopaの高値を示しますが、プテリンの値は正常です。脳の画像診断では進行性の脳萎縮を示します。

3) 常染色体優性 GTP cyclohydrolase I deficiency (瀬川病)

GTP cyclohydrolase I (GTPCH) は、テトラヒドロピオプテリン (BH4) 合成系の律速酵素です。本疾患は、GTPCHの部分欠損により発症します。BH4はカテコラミン/セロトニン合成の補酵素として働きますが、瀬川病の場合BH4の欠乏により主にカテコラミン(セロトニンは希)の合成障害がおこります。常染色体優性遺伝(遺伝子座14q22.1-2)で発症は10歳以下の小児が多く、女性優位の性差を示します(男:女=1:4)。臨床症状は、日内変動を伴うジストニア(ジストニア姿勢)が特徴的であり、多くは初期症状として一側下肢内反尖足を示します。また、振戦を示す症例も報告されています。知能は正常です。L-dopaの投与によって劇的な不随意運動の改善を認めます。血清フェニルアラニン値は正常であり、髄液検査でのHVA、ネオプテリン、BH4低値が診断に有用です。

4) Sepiapterin reductase deficiency (SR欠損症)

BH4合成系の最終段階に関係する酵素の欠損です。遺伝形式は常染色体劣性であり、臨床症状として、進行性の精神運動発達の退行、筋緊張の異常、痙攣、ヒョレオアテトーゼ、体温不安定、唾液分泌過多、小頭症、不機嫌を認めます。また、日内変動を有するジストニア姿勢、oculogyric crisis、振戦、傾眠、眼球運動失行を示します。血清フェニルアラニン値は正常です。

5) 常染色体劣性 GTP cyclohydrolase I deficiency (GTPCH欠損症)

6) 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency (PTPS欠損症)

5)、6)はBH4合成系の酵素欠損により発症します。いずれも常染色体劣性の遺伝形式をとります。臨床症状は体幹の筋緊張低下で始まり、四肢の筋緊張亢進、歯車様硬直、全身性ジストニアがあり、日によって変化します。嚥下障害、傾眠、不機嫌、けいれん、ヒョレオアテトーゼなどを示します。BH4はチロシンやトリプトファンの代謝だけでなく、フェニルアラニン水酸化酵素の補酵素としても働くため、7)、8)を含め、血中フェニルアラニンは高値で、BH4負荷試験に反応性です。

7) Dihydropteridine reductase deficiency (DHPR欠損症)

DHPRはBH4再合成系に関与する酵素です。遺伝形式は常染色体劣性であり、臨床症状は5)、6)と同様、体幹の筋緊張低下で始まり、四肢の筋緊張亢進、歯車様硬直、全身性ジストニアがあり、日によって変化します。嚥下障害、傾眠、不機嫌、けいれん、ヒョレオアテトーゼ、発疹などを示します。血中フェニルアラニンは高値でBH4負荷試験に反応性です。

8) Pterin-4 α -carbinolamine dehydratase deficiency (PCD欠損症)

PCDはBH4再合成系に関与する酵素です。遺伝形式は常染色体劣性であり、臨床症状として神経症状は認めず、血中フェニルアラニンの高値を認めますが自然軽快します。

9) Monoamine oxidase deficiency (MAO欠損症)

Monoamine oxidaseには、AとBがあり、生体アミンの分解に関係します。MAO-A、Bの遺伝子座はXp11.23-11.4にあります。MAO-A欠損症は、現在までに1家系の報告があり、軽度知的障害と暴力的行動があります。遺伝子座が隣接しているためMAO-B欠損症はNorrie病(先天的盲、聾、精神遅滞)に関連することがあります。

10) Dopamine β -hydroxylase deficiency (DBH欠損症)

Dopamine β -hydroxylaseはドパミンからノルエピネフリンへの合成に関係します。ノルエピネフリン、エピネフリンの低値を示します。ノルエピネフリンはtyrosine hydroxylaseの阻害物質として働くため、本疾患では過剰に働き、ドパミン濃度が上昇します。臨床症状は、成人期の起立性低血圧とnoradrenergic failureを示します。周産期の眼瞼下垂、低血圧、低体温、低血糖を示し、流産も多いと考えられています。

11) Glycine encephalopathy (Nonketotic Hyperglycinemia : NKH)

グリシン環の開裂に関係する酵素の異常により発症します。臨床症状は、胎内からのけいれん、新生児期から活気がなく、筋緊張が低下し、ミオクロヌス、無呼吸などを呈して、新生児脳症の病態を示します。脳波で、バースト・サブプレッションパターンを示し、脳のMRSでグリシンに相当するピークを認めます。グリシンの髄液/血清比が0.08以上になります。

12) Glutamic acid decarboxylase deficiency (GAD 欠損症)

グルタミン酸を GABA に変換する酵素の異常により発症します。胎児期の発達に関係するとされ、口蓋裂を合併するといわれています。

13) Pyridoxine and pyridoxal 5'-phosphate dependency

Pyridoxine と pyridoxal 5'-phosphate は Glutamic acid decarboxylase の補酵素であり、GABA の生成に関係するとされてきましたが、現在では他の代謝経路にも関係すると考えられています。典型的には、新生児期の反復性けいれんで、ピリドキシンの静脈注射に劇的に反応する場合に疑われます。通常の抗痙攣剤には反応不良です。過敏性や筋緊張低下、ジストニアを示します。過敏性や嘔吐がけいれんの前駆症状としてもみられます。

14) GABA-transaminase deficiency (GABA-T 欠損症)

常染色体劣性遺伝で、1 家系にのみ報告されています。発達異常、けいれんがあり、髄液、血清の GABA 濃度の上昇を認めます。

15) Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH 欠損症)

Succinic semialdehyde dehydrogenase の欠損により、GABA の代謝産物である succinic semialdehyde が succinic acid に変換されないため、4-hydroxybutyric acid が増加します。代謝性アシドーシスを伴わない尿、血清、髄液における 4-hydroxybutyric acid の異常な上昇が診断の指標になります。臨床症状は、発達遅滞、精神遅滞、言語表出障害、筋緊張低下、睡眠障害、不注意、多動、不安、腱反射低下、非進行性小脳失調、けいれんであり、通常は非進行性ですが、まれに (10%) 進行性の場合があります。頭部 MRI では、典型的には T2 強調像で淡蒼球の対称性の高信号を認めます。

16) Homocarnosinosis

Homocarnosine は、脳特異的な GABA とセロトニンの dipeptide です。報告例では、進行性の痙性対麻痺と進行性知的障害や筋緊張低下、発達遅延、失調、振戦などが認められています。

結果

1,622 通のアンケートを送付し、16 通は施設の統廃合等による診療中止のため返送された。残り 1,606 通のうち、最終的に 994 通の回答を得た (有効回答

率 61.8%)。施設内容別の回答率は、小児科 69.7%、神経内科 52.4%、重症心身障害児施設および療育施設等は 58.7% であり、小児科で高く、神経内科で低かった。また、地域別のアンケート数と回答数は図 1 のグラフの通りであった。回答率は、52.8% ~ 72.3% であり、関東、九州・沖縄でやや低く、中四国、近畿で高かったが、全体として 61.8% と 60% を超える回答率であった。

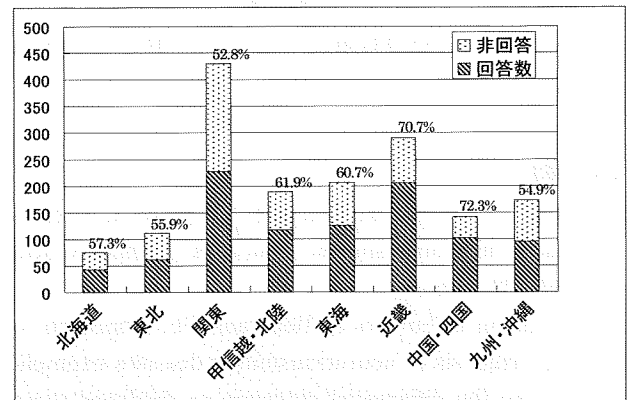


図 1. 調査票の送付数と回答数・回答率

確認された疾患別患者数と地域は表 1 に示した。TH 欠損症の患者は今回の調査では把握できなかった。瀬川病は、46 施設から 117 人の患者の存在が確認され、そのうち一施設 (瀬川クリニック) に 46 人と 3 分の 1 の患者が集中していた。残りの 71 人のうち、小児科では 41 人、神経内科では 30 人の患者が確認できた。AADC 欠損症は 3 人の患者の存在が確認され、SSADH 欠損症も 3 人の患者を確認できた。なお、この 4 疾患以外に、グリシン代謝障害 (全て非ケトン性高グリシン血症) が 5 人、瀬川病以外のピオプテリン合成障害が 20 人存在することが確認された。ピオプテリン合成障害の中には、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症の患者は確認できなかった。

表 1. 疾患別患者数と地域

	患者数 (施設数)	北海道	東北	甲信越・北陸	関東	東海	近畿	中四国	九州・沖縄
TH 欠損症	0(0)	0	0	0	0	0	0	0	0
AADC 欠損症	3(3)	0	2	0	1	0	0	0	0
瀬川病	117 (44)	12	3	2	70	12	7	5	6
SSADH 欠損症	3(3)	0	0	1	0	0	1	0	1
非ケトン性高グリシン血症	5(5)	0	1	2	0	0	1	1	0

まとめ

今回のアンケート調査の回収率は60%以上を超えており、我が国におけるPNDの患者の実態を表していると考えられる。本研究は、我が国におけるPNDの初めての系統的な調査であり、瀬川病では100人以上の患者の存在を確認できた。また、AADC欠損症やSSADH欠損症などの患者も少数であるが存在を確認できた。今後、二次調査を通して詳しい実態把握を行うことにより、診断や治療のための対策につながる一步となるものである。

【文献】

- 1) Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The pediatric neurotransmitter disorders. *J Child Neurol* 2007; 22; 606-16.
- 2) Assmann B, Surtees R, Hoffmann GF. Approach to the diagnosis of neurotransmitter diseases exemplified by the differential diagnosis of childhood-onset dystonia. *Ann Neurol*. 2003; 54 Suppl 6 : S18-24.

【発表論文】

- 1) Expression of estrogen receptor alpha and beta in reactive astrocytes at the male rat hippocampus after status epilepticus.
S. Sakuma, D. Tokuhara, H. Hattori, O. Matsuoka, T. Yamano
Neuropathology. 29 (1) : 55-62, 2009.
- 2) 第6章 ダウン症候群の早期療育と健康管理
服部英司, 松村和美
特別支援教育の研究 重症心身障害児施設砂子療育園における医学・療育及び教育実践 下川仁夫 編著 東京書籍 2009, 149 - 228.
- 3) Ⅲ. 生理学的検査 脳磁図
服部英司
小児脳神経外科学(横田晃 監修, 山崎麻美, 坂本博昭編集) 金芳堂 2009, 129 - 133.
- 4) 新規抗てんかん薬ガバペンチンの臨床
服部英司
小児科臨床 63 (2) ; 223-9, 2010.

小児神経伝達物質病における全国調査結果（二次調査）： 北海道大学病院症例の二次調査のまとめ

齊藤 伸治
北海道大学病院 小児科

小児神経伝達物質病における全国調査(二次調査)の傾向を分析するために、北海道大学病院小児科での二次調査対象者の分析を行った。

北海道大学病院での二次調査対象者として、瀬川病 6 例と原因不明の不随意運動 4 名が一次調査の結果抽出された。瀬川病は北海道全体の半数を占めた。瀬川病の患者は 14～39 歳、男 1 名、女 5 名であり、小児科年齢の患者は 1 名のみであった。家族例は母子例一家系のみであり、その他は孤発例であった。全例メネシット 100mg～200mg にて良好なコントロールが得られていた。診断根拠は症状のみ 2 名、髄液プテリジン分析 2 名、酵素活性 1 名、遺伝子診断 1 名であった。症状は多彩であり乳児期の筋緊張低下から成人発症の斜頸までみられたが、幼児期に歩行障害で始まる下肢優位のジストニアが主であった(4 名)。北大病院での症例は大部分が成人

例であるのに、北海道において成人領域での瀬川病の登録が限られていることは、把握されている患者数は一部に過ぎないことを示している。症状が多彩であり、L-dopa 治療により完全に寛解することから、必ずしも十分な検討がなされていない可能性が示唆された。実際に、北大病院の症例でも遺伝子解析が行われたのは 1 例にすぎず、十分な検査は行われていなかった。二次調査においては、不十分な患者数の把握と不十分な検査の実施が問題になる可能性が考えられた。

原因不明の不随意運動として 4 名を抽出した。不随意運動の内容は多彩であり、共通の原因は考えづらい。したがって、二次調査においては症例の均一性は期待できないが、十分な検索がなされていない症例が発掘される可能性が考えられた。

2. 小児神経伝達物質病の病像

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究」班（大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学分野 新宅治夫班長）報告書

瀬川病の臨床像について

浜野 晋一郎

埼玉県立小児医療センター 神経科

瀬川病は 1971 年に瀬川らが、「著明な日内変動を呈する遺伝性進行性大脳基底核疾患」としてはじめて小児例を報告した。その後、瀬川らは成人例の経験からパーキンソン病に移行しないことを確認したうえで「著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア」と呼称した。1986 年には Deonna が、後に tyrosine hydroxylase 欠損症と判明した劣性遺伝性家系を含めて、Segawa syndrome という病名を提唱した。これとは別に、1988 年には Nygaard らが Dopa に反応するジストニアを dopa-responsive dystonia と総称し、Calne はこれを精選し、疾患概念として確立した。その後、瀬川病と dopa-responsive dystonia との同一性が明らかとなり、今日に至っている。今回、瀬川病の臨床像について文献的に検討する。

瀬川病の臨床像の全体は、瀬川らが初期に用いた病名である「著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア」が端的に示している。すなわち、遺伝性、進行性ジストニア、日内変動である。その他の全体的な特徴としては、①女性優位の性差、②年齢依存性の臨床経過、③ L-dopa が著効し効果が持続することである。性差に関しては 4:1 程度で、女性優位の性差を有する。小児期発症の疾患として、脳の発達に関連する特徴的な年齢依存性の臨床経過を示す。多くは小児期、特に 6 歳前後を中心に一側下肢のジストニア姿勢、多くは左優位の内反尖足で発症し、10 歳以後で振戦が出現してくる。発症年齢が典型的例より少し後の 8~10 歳の症例では一側上肢のジストニア姿勢で発症する症例、頸部や上肢の激しいジストニア運動が加わる症例もある。書痙や斜頸は成人年齢で出現する。さらに、成人になって振戦、書痙や斜頸で発症する例や、50 歳代の高齢発症者の報告もある。

小児期に発症した一側下肢のジストニア姿勢は、頸部後屈を伴うことがあり、年齢とともに他肢に拡がり 15 歳までに全肢に及ぶ。筋強剛も 10 歳代後半

までに進行する。しかし、その後の進行は緩徐となり、20 歳代後半、特に 30 歳代には定常状態になる。それとともに日内変動は不明瞭となり、やがて消失する。寡動はその後、晩期に出現するが、ロコモーションは長期間保持される。10 歳代に発症した振戦は、30 歳までに頸部を含め全身に広がる。ジストニアと振戦は著明な日内変動を呈し、朝から夕方にかけて時間とともに増悪する。午睡を含め睡眠によりジストニアと振戦は著明に改善する。小児期発症例ではジストニア姿勢の発症とともに身長伸びが停滞し、思春期には -2SD のレベルにとどまる。低身長は、思春期以降の発症例では認められない症状である。治療反応性も瀬川病の特徴である。すなわち、L-dopa が著効し、しかも効果が持続し、副作用を認めることもない。10 歳以前に発症した症例では、10 歳代前半に有効性の減弱を自覚することがあるが、carbidopa を加えることですみやかに改善する。L-dopa により低身長も改善する。さらに、30 歳以降で症状が安定すれば L-dopa を減量することが可能となる。

神経学的所見としては主症状のジストニアが一側下肢、多くは左優位に認められる。筋強剛性の筋緊張亢進、8-10Hz の姿勢時振戦を認め、これらの所見はジストニアと同様に左右差を示す。小児期発症の場合、姿勢ジストニアの優位罹患側は胸鎖乳突筋と四肢筋で対側となるが、振戦及び成人発症例の筋強剛は同側となる。筋強剛性の筋緊張亢進はパーキンソン病のように持続性のことはなく、繰り返し伸展することで変動、むしろ低下することもある。8-10Hz の姿勢時振戦は伸張反射を行うと消失する。成人発症例では安静時振戦を認めることもあるが、決してパーキンソン病の 4-5Hz 安静時振戦を呈することはない。その他の神経学的身体所見として、小児期発症例では腱反射が亢進し足間代を認める例が多い。しかし、Babinski 徴候などの錐体路徴候は認めない。母趾背屈を認めることがあるが、これ

は大脳基底核障害に起因する Striatal toe sign などで注意を要する。進行例では寡動と姿勢維持障害を呈するが、すくみ足は伴わず歩行障害は筋強剛に起因し、上下肢協調運動とロコモーションは保持される。一部の症例で精神症状、知能障害は認めることもあるが、極めて稀であり、小脳症状、感覚障害はまったく認められない。

検査所見について、頭部画像検査では PET などの機能検査を含め、明らかな異常は認められない。髄液検査では homovanillic acid、5-hydroxyindole acetic acid が低値を示す。homovanillic acid の値を午前、午後で比較すると午後に高値を示す。これは脳内の dopamine 活性が夕方に低く、朝高いことの反映と考えられる。髄液 neopterin、biopterin はともに正常の 30% 以下に低下しており、無症状の保因者では 50% である。GTP シクロヒドロラーゼ I 活性は発症者では 20% 以下、無症状の保因者では 30% に低下しており診断に重要な所見である。病態の解明に有用であった終夜睡眠ポリグラフでは筋攣縮の出現頻度は全ての睡眠段階で減少し、粗体動は第 2 睡眠段階で増加、第 1 睡眠段階と REM 期で減少する異常パターンを示す。その他、随意衝動性眼球運動の検査では視覚誘導性衝動性眼球運動で潜時が延長し測定過小となり、記憶誘導性衝動性眼球運動も潜時と推測異常を認める。これらの臨床神経生理学的検査の異常は L-dopa による症状改善とともに全て正常化する。

病理学的な検索に関して、後に脳の遺伝子解析で瀬川病と証明された 18 歳の事故死による剖検脳では黒質緻密部腹側のメラニン色素の減少が認められた。組織化学的検索では黒質と線条体の両方で dopamine 含有量が減少していたが、その程度はパーキンソン病に比し軽度であった。線条体内での分布は尾状核に比し被殻で顕著に低下し、被殻内では尾側部が、尾状核内では吻側部がより低下するというパーキンソン病と同様のパターンを示していた。尾状核内の分布では腹側において、より低下しており背側の障害が顕著なパーキンソン病とは異なっていた。さらに、「tyrosine hydroxylase」活性と同酵素タンパク量は線条体で有意に低下していたが、パーキンソン病と異なり黒質では正常範囲だった。他の剖検例の検索では、線条体の biopterin、neopterin の高度低下とチロジン水酸化酵素タンパクとドパミンの中等度低下も報告されている。原因遺伝子は 14q22.1-q22.2 に存在する GTP シクロヒドロラー

ゼ I 遺伝子である。

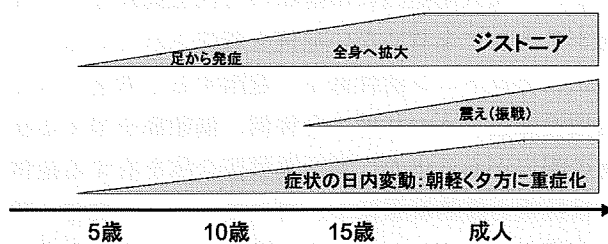
臨床的には姿勢ジストニア型と動作ジストニア型に大別される。動作ジストニア型は姿勢ジストニアに加えて上肢や上半身のバリエーション様のジストニア運動を有する。瀬川病の遺伝子異常が確認されてから、この動作ジストニア型を中心に瀬川病の多様性が明らかになっている。すなわち、動作ジストニア型では頸部後屈を呈する症例や、oculogyric crisis を伴うこともある。この群の症例では、成人年齢で斜頸、書痙を呈するほか、その家系には成人年齢で斜頸、または書痙、振戦と筋強剛で発症する症例がいる。ほかに、成人発症例には症状の日内変動がなく、姿勢ジストニアを認めない症例も報告されている。さらに、セロトニン活性低下に起因すると考えられる自閉性障害、うつ状態の合併例、偏頭痛を呈する症例の報告があるほか、複合異型接合体を有する症例では抗重力筋筋緊張低下、ロコモーション異常、精神遅滞を呈することもある。遺伝的には表現促進を示す家系、世代に関係なく症状の軽重を示す家系、ほぼ同等の症状を呈する家系などの違いもある。

発症年齢や臨床病型により若干の反応性の違いは認められるが、基本的には L-dopa で寛解が得られ、さらにその効果が持続し 30 歳以降に減量可能となる。ほとんど L-dopa 単剤、20mg/kg/day で症状の寛解が得られる。通常、L-dopa を 7-10mg/kg/day で開始し漸増する。急速に増量した場合、舞踏病様運動を認めることがあるが、いったん減量し再度緩徐増量することにより、不随意運動の再発なく良好な効果が得られる。先述の如く、10 歳以前に治療を開始した症例の一部に 13 歳頃から効果が減弱することから起因すると考えられ、ドパ脱炭酸酵素阻害剤との合剤 4-5mg/kg/day への変更により完全寛解が得られる。ほかに、L-dopa 開始時に動作ジストニア型ではジストニア運動が増悪したり、舞踏病様の異常運動を呈したりすることがある。

複合異型接合体を有する症例では治療開始時にジストニアの増悪を認める。しかし、これらの症例でもいったん減量し、再度緩徐増量することにより良好な効果が得られる。L-dopa の効果は発病から治療開始までの罹病期間に関係せず、ほとんどの症例で著効し、しかもその効果が永続する。さらに、L-dopa は 30 歳以降に減量可能である。先述の如く一部の症例、例えば動作ジストニア型、複合異型接合体を有する症例、さらに同一家系内の成人発症例で

は L-dopa の効果が十分ではないことがある。これは視床下核へ入力する dopamine ニューロン、D1 の活性低下は改善するが、間接路への D2 受容体の活性化により視床下核が抑制されることによる。これらの症例にはテトラヒドロピオプテリンの併用が必要になる。ほかに、思春期以前の L-dopa による加療により低身長も改善する。なお、塩酸トリヘキシフェニジルなどの抗コリン剤は長期間効果を呈するが完全ではなく、振戦には無効とされる。

瀬川病の症状の変化



【参考文献】

瀬川昌也, 近江一彦, 伊東繁: L-DOPA が著効した小児脳基底核疾患—著明な日内変動を呈する遺伝性進行性脳基底核疾患. 治療 1972; 24: 667-672.

Segawa M, Hqsaka A, Miyagawa F: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal nuctuation. Adv Neurol 1976; 14: 215-233.

Deonna T: DOPA-sensitive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms—Segawa's syndrome and possible variants. Results of a collaborative study of the European Federation of Child Neurology Societies (EFCNS). Neuropediatrics 1986; 17: 81-85.

Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC: Dopa responsive dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, edi-

tors. Advances in neurology, vol. 50. New York: Raven Press; 1988. pp. 377-384.

Calne DB: Dopa-responsive dystonia. Ann Neurol 1994; 35: 381-382.

瀬川昌也: 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニー —その臨床的特徴と病態—. 神経進歩 1995; 39: 508-518.

Segawa M: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Brain Dev 2000; 22: S65-S80.

【研究発表】

日暮憲道, 浜野晋一郎, 田中学, 大場温子, 黒田直宏, 吉成聡, 南谷幹之: 脊髄疾患, 心因反応が疑われていた瀬川病の女児例—鑑別点とその病態, 埼玉小児医療センター—医学誌 2010 印刷中.

Hamano S, Higurashi N, Koichihara R, Oritsu T, Kikuchi K, Yoshinari S, Tanaka M, Minamitani M.: Interictal cerebral blood flow abnormality in cryptogenic West syndrome, Epilepsia 2010 in press.

Tajima A, Ohashi T, Hamano S, Higurashi N, Ida H.: Gaucher Disease Patient With Myoclonus Epilepsy and a Novel Mutation. Pediatric Neurology 2010; 42: 65-68.

Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takanashi J, Okumura A, Hamano S, Hayashi M.: The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, Brain Dev 2010 in press.

Kometani H, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, Adachi Y, Kaneko Y, Otsuki T, Hamano S: Postnatal evolution of cortical malformation in the "non-affected" hemisphere of hemimegalencephaly. Brain Dev 2010 in press.

AADC 欠損症の臨床像と病態生理

加藤 光広

山形大学医学部 小児科学講座

AADC 欠損症は、モノアミンの代謝酵素である芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 Aromatic amino acid decarboxylase (AADC) の活性低下により生じる疾患であり、乳児期からジストニアなどの不随意運動と発汗異常などの自律神経障害、認知機能の低下などの神経症状を呈する。1990 年にイギリスの Hyland と Clayton によって初報告されて以来¹⁾、これまでに全世界でも数十例の報告しかない非常に稀な疾患である。

Hyland と Clayton の疾患同定のきっかけは、原因不明の神経症状を呈する小児患者の髄液神経伝達物質をスクリーニングし、特徴的な髄液所見を見いだしたことであった。現在でも診断方法に大きな違いはなく、診断には特殊な髄液検査が必須である。国内では 2 家系 3 名のみであり、症状は非特異的な神経症状が多く、原因不明の重症心身障害や難治性てんかんとしてフォローされている未診断例が多いと考えられる。

症状は、発達遅滞・錐体外路徴候（ジストニアなど）・異常眼球運動（発作性）・自律神経症状（発汗や皮膚発赤など）・神経過敏・睡眠障害である（表 1～3）²⁾。

次頁の図に示すように AADC は、トリプトファンからセロトニンへ、チロシンからドーパミンへ変換する 2 つのモノアミン系神経伝達物質の産生に関与する。よって代謝経路の上流では生体内レベルが上昇し、下流では下降する。実際の検査所見としては、髄液の HVA と 5-HIAA 低値、L-DOPA、5-HTP、3-O-MD 高値、プテリン正常が特徴的である。ただし AADC の補酵素はビタミン B6 であり、ピリドキサルリン酸代謝の欠損でも同様の髄液所見を呈することがある。症例によっては尿中ドーパミン代謝産物の過剰産生を認める（逆説的高ドーパミン尿症）（HVA : homovanillic acid, 5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HTP : 5-hydroxytryptophan, 3OMD : 3-ortho-methyl dopa）。

治療は、ドーパミン作動薬や MAO 阻害剤により症状が軽減（約半数の症例のみ）し、一部の患者は

表 1. AADC 欠損症の主要徴候

運動障害	100%
眼球回転発作(OGC)	100%
自律神経障害	92%
他の不随意運動	69%
不快気分・精神不安感	69%

表 2. AADC 欠損症の付随意運動

高頻度	ジストニア: Oculogyric crises 四肢ジストニア 刺激誘発ジストニア 頭頸部ジストニア ミオクローヌス/顕著な驚愕 遠位舞踏病 パーキンソン症状 舞踏アテトーゼ/アテトーゼ 屈曲スパズム 振戦
低頻度	頭部前屈

表 3. AADC 欠損症の自律神経症状

高頻度	気分不快感・精神不安感 体温調節障害 鼻閉・唾液分泌過多 眼瞼下垂・瞳孔変化 低血圧 徐脈
低頻度	四肢末端循環障害 腸管蠕動障害・呼吸異常

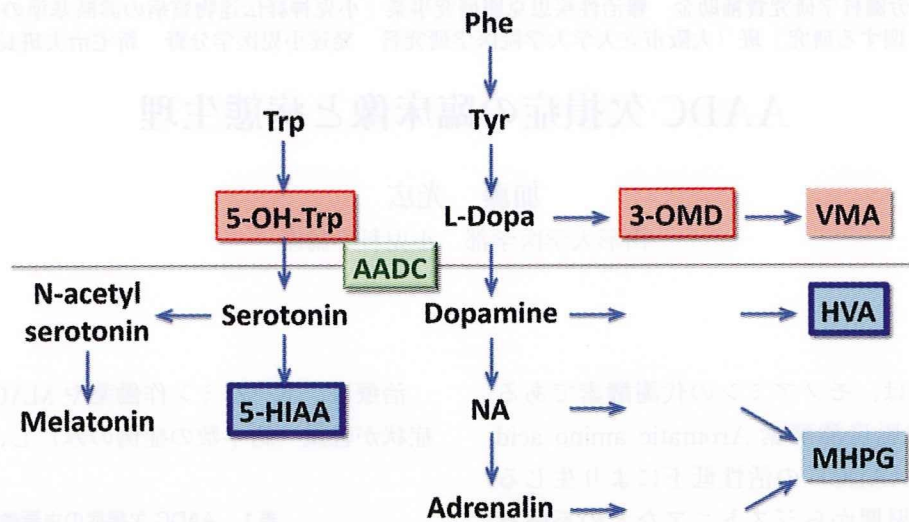


図. AADC 代謝マップ

分類	一般名	商品名
L-ドーパ	L-dihydroxyphenylalanine	ドパストン
ビタミン B6	Pyridoxal phosphate	アデロキザール
ドーパミン受容体作働薬	メシル酸プロモクリプチン	パーロデル
ドーパミン受容体作働薬	メシル酸ペルゴリド	ペルマックス
MAO 阻害剤	塩酸セレギリン	エフピー
アドレナリン $\alpha 2$ 作働薬	塩酸チザニジン	テルネリン

支持歩行可能であるが、多くは重度発達障害を示す。国内では以下の薬剤が治療に試みられる。

なお、AADC はパーキンソン病の遺伝子治療に用いられており、今後の研究課題である。

【参考文献】

1) Hyland K, Clayton PT : Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis*

1990 ; 13 : 301-4.

2) Pons R, Ford B, Chiriboga CA *et al* : Clinical biochemical and molecular spectrum of aromatic L-Amino acid decarboxylase deficiency. In : Fernandez-Alvarez E, Arzimanoglou A, Tolosa E eds, *Paediatric movement disorders*. Montroge, France : John Libbey Eurotext ; 2005 : 185-94.

SSADH 欠損症の臨床像と病態生理

夏目 淳

名古屋大学医学部 小児科

【概要】 SSADH 欠損症は脳内の重要な神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の先天代謝異常のひとつで、GABA に関連する代謝異常としては最も多く報告されている。Succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) の欠損により、GABA の代謝産物である succinic semialdehyde が succinic acid に変換されないため、4-hydroxybutyric acid が増加する。発達遅滞、筋緊張低下、睡眠障害、多動、小脳失調、けいれんなどの神経症状がみられる。尿中有機酸分析における 4-hydroxybutyric acid の異常な上昇が診断の指標になる。

【報告】 まれな疾患であり、世界で論文報告は約 70 例、今までに世界で診断された患者数は約 400 例と思われる。日本では石黒らが 2001 年に報告した患者 (Brain and Dev. 2001) が論文報告としては最初で、まだ数例の報告があるのみである。非特異的な神経症状が多いため、実際には正確な診断を受けていない症例も存在する可能性がある。

【病態】 GABA の代謝産物であるコハク酸セミアルデヒド (SSA) は通常コハク酸に代謝されるが、SSADH 欠損により SSA が代謝されず、SSA の濃度が上昇すると 4-ヒドロキシ酪酸に代謝され 4-ヒドロキシ酪酸尿症を呈する。

常染色体劣性遺伝で責任遺伝子は 6 番染色体に存在する ALDH5A1 とされている。SSADH 欠損

症では発達脳における GABA の増加、グルタミン酸の低下など重要な神経伝達物質のバランスの崩壊が中枢神経障害を引き起こしていると考えられる。中枢神経系における代表的な抑制性の神経伝達物質 GABA の増加がみられるにもかかわらず、てんかん発作が多く見られることに関しては、動物モデルや PET による研究などから GABA 受容体の downregulation が起こっていることが関わっているとの推測がされている。

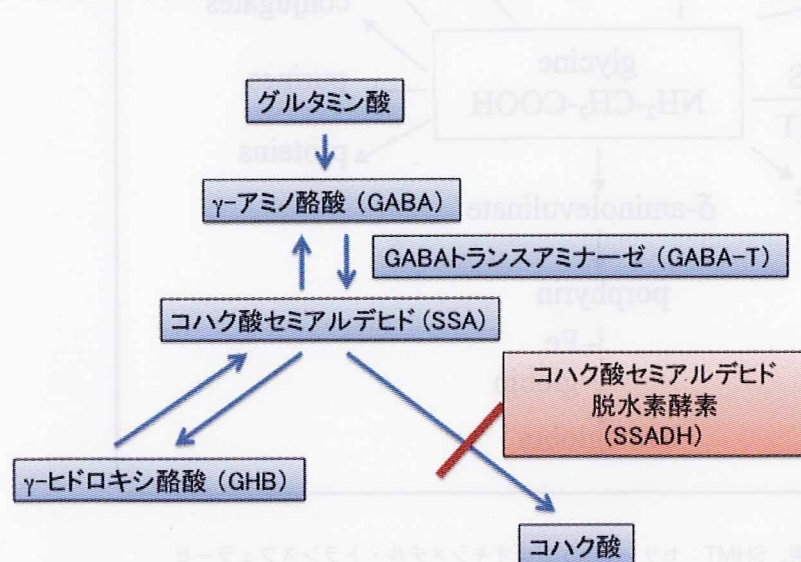
【臨床像】 神経症状は乳児期からみられ、発達遅滞、精神遅滞、言語表出障害、筋緊張低下、睡眠障害、不注意、多動、不安、腱反射低下、非進行性小脳失調、てんかん発作など多彩である。海外の報告では発達遅滞、筋緊張低下は 70 ~ 80% 前後の患者、てんかん発作の合併は約半数にみられ、全身強直間代発作、欠伸発作、ミオクロニー発作や未分類のものが報告されている。不注意、多動、不安など行動の問題も半数前後の患者に認められる。報告例により予後は様々で重症の患者は死にいたる場合もある。

【検査】 頭部 MRI では淡蒼球の異常がみられやすい。

【診断】 症状は非特異的なものが多いが、上記のような症状、所見がみられ、他の原因疾患が特定されていない場合には尿中有機酸分析を行い、4-ヒドロキシ酪酸の上昇を確認することが重要である。

4-ヒドロキシ酪酸の上昇が確認された場合には培養リンパ芽球を用いた SSADH の活性測定を行い、その低下から診断に至る。

【治療】 治療は確立していない。タウリンの投与の有効性が動物モデルや症例報告で報告されているが、その作用機序ははっきりしていない。動物モデルでは GABA 受容体の拮抗剤の投与による電気生理学的な有効性が報告されている。ピガバトリンは一部の患者で有効との報告がある。



非ケトーシス型高グリシン血症の臨床象と病態生理 および2次調査用紙作成の試み

共同研究者 松石 豊次郎¹⁾

研究協力者 渡邊 順子^{1), 2)}、高柳 俊光³⁾

1) 久留米大学医学部 小児科学、2) 久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設、

3) 国立病院機構佐賀病院 小児科

【概要】 グリシン開裂酵素 (glycine cleavage system; GCS) の欠損に基づく、先天代謝異常である (図1)。GCS は P、H、T および L 蛋白から成る複合酵素であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。日本での有病率は出生 70 - 100 万人に 1 人と稀であるが、北欧での頻度は高い (約 1 万人に 1 人)。古典型の重症例では、生後数時間後からミオクロニー痙攣、無呼吸、意識障害といった激しい中枢神経症状を呈し急速に進行するため、新生児期に診断不明のまま死亡する例も多いと推測される¹⁾。血漿、尿、髄液中のグリシンが高値であり、髄液/血液グリシン比が 0.08 以上を示す (表1)²⁾。

【原因の解明】 GCS の構成成分である P 蛋白、T 蛋白、H 蛋白をそれぞれコードする、GLDC、AMT、GCSH の遺伝子異常が原因である。80% の患者で

GLDC 遺伝子異常を、10 - 15% の患者で AMT 遺伝子の異常を認める。脳内グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体を介した、過量なグリシンによる興奮毒性が中枢神経症状の機序として注目されている。遺伝子型と症状との相関関係は明らかではないが、残存酵素活性が高い場合には軽症型を呈すると考えられる²⁾⁻⁴⁾。

【主な症状】 初発症状と年齢、臨床的な予後により、新生児期発症重症型・軽症型、乳児期発症重症型・軽症型、非典型例に分類される。

新生児期発症型 (古典型) : 生後数時間 (多くは 48 時間以内) に進行性の中枢神経症状 (筋緊張低下、活気不良、痙攣、意識障害、無呼吸発作など) を呈し、数週以内に死亡するか重篤な脳障害を遺す。しゃっくりは NKH の特徴的な症状のひとつであ

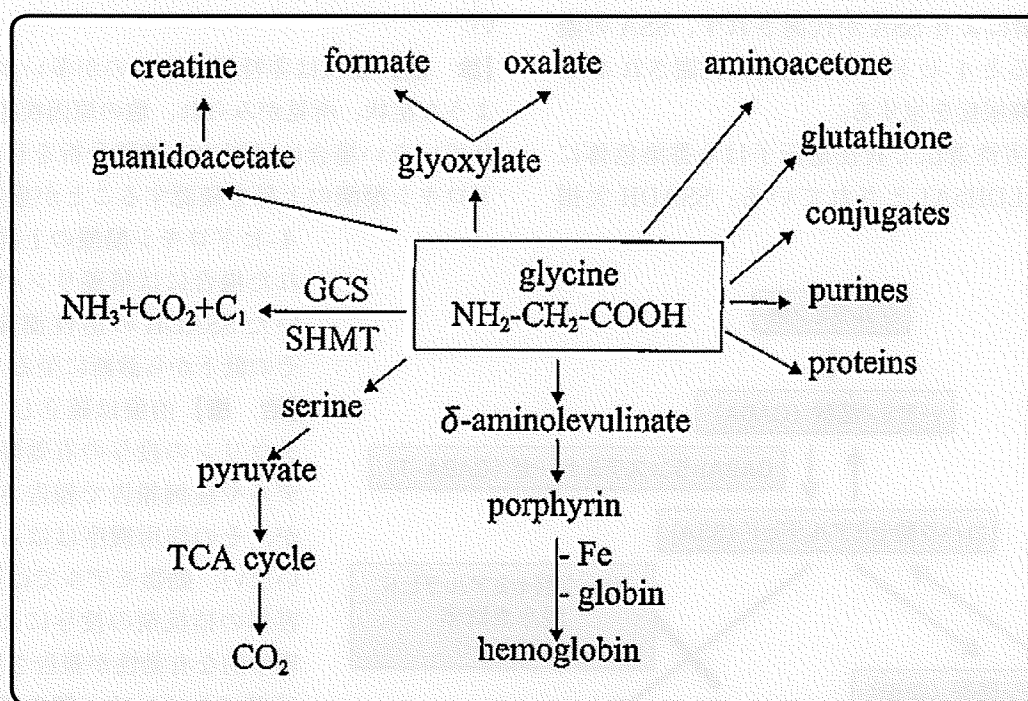


図1. グリシン代謝
GCS : グリシン開裂酵素、SHMT : セリン・ヒドロオキシメチル・トランスフェラーゼ