

表1. 非ケトーシス型高グリシン血症
脳脊髄液／血漿中の比率と臨床型

	臨床型		正常コントロール
	新生児発症	非典型	
脳脊髄液濃度	> 80 μ mal/L	> 30 μ mal/L	< 20 μ mal/L
血漿濃度	幅がある	幅がある	125 - 450
脳脊髄液／血漿比	> 0.08	0.04 - 0.2	< 0.02

Steiner et al 1996, Applegarth & Toone 2001. Jaeken et al 2002. Hamosh A, Scharen G, Van Hove J, GENEReviewより引用。

る。無呼吸や昏睡といった重篤な症状を呈するにもかかわらず、肝臓、腎臓、心臓などの中枢神経以外の臓器障害徴候や感染徴候が全くみられないことも特徴である。初期の脳波はサプレッションバーストを呈し、3ヶ月時までにヒプスアリスミアへと移行することが多い¹⁾⁻⁴⁾。

乳児期発症型：新生時期の活気不良や神経症状は認めないが、乳児期早期から筋緊張低下を認める。発達遅滞、痙攣が初発症状となる。痙攣は治療に反応性から難治性まで様々である。

重症度分類 重症型：DQが20以下で、発達の停滞または遅滞を認める。座位獲得が何とかできた場合でも周囲との関わりもごく限られたものとなる。難治性の痙攣を合併し、抗けいれん剤の多剤併用を必要とする。早期に進行性の痙攣性麻痺を来す。

軽症型：DQが20-65程度までの発達を認める。歩行や簡単な言葉の獲得が可能で、周囲との意思疎通が可能²⁾⁻⁴⁾。

頭部エコー、頭部CT、MRI：正常例の他、脳梁欠損または非薄化、髄鞘化の遅れや大脳皮質の萎縮、水頭症などの報告がある。多くの症例において、ミエリンの空砲化を示唆する拡散強調画像での高輝度病変を認める²⁾⁻³⁾。

【主な合併症】新生時期を乗り越えた後にも、小頭症、様々なタイプのでんかんやWest症候群を発症することもあり、知的、運動の退行が著明。乳児期以降から成人期発症では、症状の重症度は軽度から

重度まで多様である。軽症間歇型（軽度の精神遅滞に間歇的な舞踏病、せん妄、垂直性の注視麻痺を伴う）、遅発型（痙攣や精神遅滞を伴わない痙攣性対麻痺と視神経萎縮の合併症例、アテトーゼ舞踏病を持つ軽度の精神遅滞症例、精神遅滞と稀な痙攣を合併した症例、痙攣も脳波異常も認めずに肺高血圧および進行性の神経症状の退行を認めた vacuolating leukoencephalopathy 症例の報告がある²⁾⁻³⁾。

【主な治療法】有効な特異的な治療法は無い。血中グリシンを低下させるために安息香酸ナトリウムが有効であるが、髄液中のグリシンが正常化することはない。NMDA リセプターへの過剰な刺激に対するアンタゴニストとして、デキストロメタルファン、ケタミン、フェバメート、ラミクタールの使用が試みられているが、その効果には限界がある。抗けいれん薬ではバルプロ酸は禁忌²⁾⁻⁴⁾。

【参考文献】

高柳俊光, 呉 繁夫: 日齢2より筋緊張低下, 無呼吸を呈した男児新生児 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社 (東京) 2009: 60-63.
Hamosh A, et al: Nonketotic Hyperglycinemia. : Scriber CR, et al (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York, NcGraw-Hill, 2001: 2065-2078.
Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM eds, Third Edition, McGraw-Hill, pp21-23, 2006.
GeneTests/GeneReviews <http://www.genetests.org/>

チロシン水酸化酵素欠損症 (Tyrosine hydroxylase efficiency) の臨床像と病態生理

前垣 義弘

鳥取大学医学部 脳神経小児科

【概要】 L-チロシンをL-ドーパに分解する際に必要なチロシン水酸化酵素 (TH) が欠損するために、脳内のカテコラミン (ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリン) の欠乏を来たすことで神経症状を来たす (表1)。これまでの報告例は、50例程度。

【原因】 TH 遺伝子 (11p15.5) の遺伝子異常。常染色体劣性遺伝。

【主症状】 発症時期と症状の程度には、大きな幅がある。通常日内変動を認めない。

軽症例： 幼児期から小児期に歩行障害で発症する。片側下肢から発症する場合がある。尖足や下肢の強剛、ジストニアを認める。初期に痙性対麻痺と診断される場合がある。緩徐に進行し、全身性ジストニアに進展。学習や行動異常 (不注意) を伴うことがある。L-ドーパが著効する (常染色体劣性瀬川病)。

中等症例： 幼児期に歩行障害で発症。歩行時にジストニア姿勢を生じる。失調や下肢の痙性を認める例がある。一瞬の眼球上転や明らかな oculogyric crisis、言語の遅を認めることがある。L-ドーパが有

効だが、改善には数ヶ月を要する。

重症例： 生後3-6ヶ月に運動寡少や仮面様顔貌で発症。発症初期にはフロッピーインファントを呈する場合があるが腱反射亢進、錐体路徴候を認める。全般性発達遅滞、四肢の筋緊張亢進 (ジストニア・筋強剛)、眼球運動異常 (oculogyric crisis) が徐々に明瞭となる (infantile Parkinson's disease variant)。四肢の twitching や tremor、ミオクローヌス、間欠的にジストニアを来たすことがある。L-ドーパの効果は乏しい。

最近香港で報告された8例： 軽症—中等症3例、重症5例。

【合併症】 重症例では、自律神経症状 (顔色不良、体温変化、血圧変動、縮瞳、流涎、眼瞼下垂) や低血糖 (新生児期) を間欠的に認めることがある。これらは、体調不良時に生じやすい。

【検査】 脳脊髄液：HVA と HVA/5-HIAA、MHPG の低値。脳画像：軽症例は正常、重症例で大脳・小脳萎縮と髄鞘化遅延。

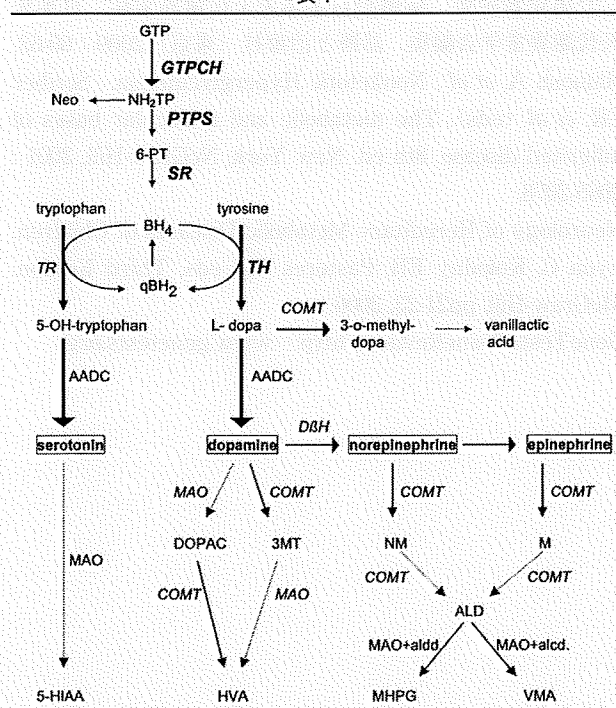
【確定診断】 TH 遺伝子解析。

【治療】 L-ドーパ (/carbidopa) と selegiline, trihexyphenidyl の併用。

【文献】

- Swoboda KJ. Diagnosis and treatment of neurotransmitter related disorders. In Pediatric neurology. Principles & practice. 4th Edition. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM., eds. PP 764-5, 2006
- Tyrosine hydroxylase deficiency cases progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. Hpffmann GF, Assmann B, Brautigman C., et al. Ann Neurol. 54. (supple 6) : s56-65, 2003
- Biochemical and molecular characterization of tyrosine hydroxylase deficiency in Hong Kong Chinese. Mak CM, Lam CW, Siu TS., et al. Mol Genet Metab (2010, in press)
- Neuroimaging findings in children with paediatric neurotransmitter diseases. Lee W-T, Weng W-C, Peng S-F, Tzen K-Y. J Inherit Metab Dis 32 ; 361-370, 2009

表 1



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

分担研究者：遠山 潤

国立病院機構西新潟中央病院 小児科

セピアプテリン還元酵素欠損症 (Sepiapterin reductase deficiency OMIM #612716)

【概念と病因】 2001年に初めて報告された代謝異常症。神経伝達物質病。ピオプテリン合成系酵素欠損症の中の一つで sepiapterin reductase (SR) の欠損。常染色体劣性遺伝。原因遺伝子はSR遺伝子 (SPR) で、2番染色体 2p14-12に存在する。SPRは3つのエキソンから構成され、261個のアミノ酸をコードする遺伝子である。

【臨床像】 主要症状：精神運動発達異常で初発…多くの例は生後2～6ヶ月に気づかれる。認知機能の遅れ、言語発達遅滞。筋緊張は低下するが後に亢進や痙性になる例もあり。錐体路症状、運動退行、パーキンソン様振戦、ヒョレア、自律神経症状 (発汗、眠気)。無治療では歩行不能になる例が多い。

二大症状:oculogyric crisis とジストニア (dystonic movement)。このふたつは6ヶ月から2歳の間に出現する。

その他の症状:小頭症、成長障害、運動失調、けいれん、球麻痺、抑鬱と興奮の異常行動。症状は著明な日内変動 (日の終わりにむけて悪化する) を認める。

【検査所見】 新生児マススクリーニングでは検出できない。

頭部画像所見：CT、MRIとも正常。通常の血液検査、尿検査では異常は認められない。血漿アミノ酸分析でも異常なく、特にフェニルアラニン値も正常。髄液でホモバロニック酸 (HVA) と5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の低下。…ピオプテリン代謝異常症の一つ、dihydropterin-

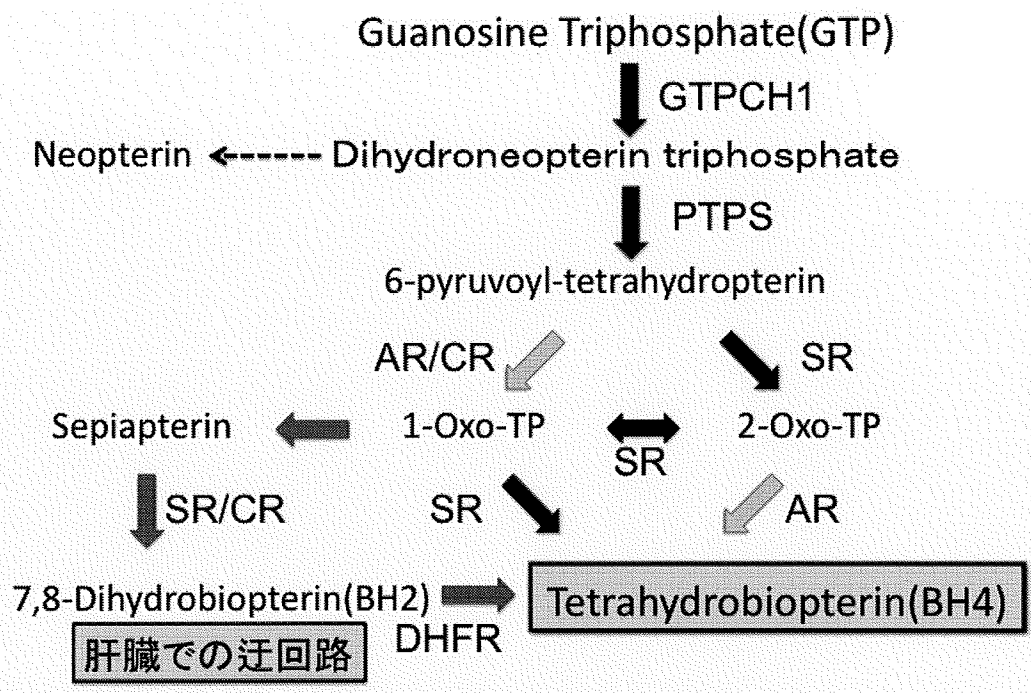


図1. BH4合成経路
 GTPCH1 : GTP cyclohydrolase 1
 PTPS : 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase
 AR : aldose reductase
 CR : carbonyl reductase
 SR : sepiapterin reductase
 DHFR : dehydrofolate reductase
 1-Oxo-TP : 1'-Oxo-tetrahydropterin
 2-Oxo-TP : 2'-Oxo-tetrahydropterin

dine reductase (DHPR) 欠損症と類似。

尿中プテリジン分析：正常所見、テトラヒドロピオプテリンの異常はない。

髄液プテリジン分析：ネオプテリン値は正常、ピオプテリン値が著明に増加。

その他のピオプテリン合成経路の酵素活性値は正常。特に DHPR 活性正常（濾紙血で測定可能）。SR 活性測定は皮膚線維芽細胞で測定する必要があるが低値を示す。赤血球の SR 活性は正常。

SPR 遺伝子解析：遺伝子異常が検出される。

【治療】L-dopa（1～10mg/kg/day）の投与。

5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）（1～8 mg/kg/day）の投与。

5-HTP は薬剤でなく、試薬または外国からのサプリメントが用いられている。

【病態生理】SR は BH4 合成経路の酵素の一つ。BH4 の合成経路中、6-pyruvoyl tetrahydropterin

(PTP) は 6-Lactoyl tetrahydropterin (LTP)、さらに 1'-OH-2'-Oxopropyl tetrahydropterin (ジヒドロセピアプテリン) となり、そこから BH4 が合成される (図 1)。この LTP から BH4 合成の際に SR が関与する。SR 欠損症では、肝臓では BH4 の低下はみられないことから、SR によらない別の BH4 合成経路も考えられている。その経路では LTP から sepiapterin, 7-8-dihydrobiopterin となり、さらにジヒドロ葉酸還元酵素 (Dihydrofolate reductase : DHFR) により BH4 が合成される (図 1)。

脳内では DHFR 活性が低いためこの迂回路はほとんど働かず脳内で BH4 欠乏になるため、SR 欠損症では神経症状を呈すると考えられている。SR 欠損症では脳内では活性型の BH4 は欠損しているために、Tyr 水酸化酵素と Trp 水酸化酵素の活性も低下しており、神経伝達物質とその代謝産物の HVA や 5-HIAA は減少する。

3. 小児神経伝達物質病の新たな検査法の開発

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 —

新宅 治夫

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

I. 通常のエクソダイレクトシーケンスでは明らかにできない異常

i) 変異が同定できないとき

①イントロン内変異によるスプライシング異常

②遺伝子内外の欠失、挿入

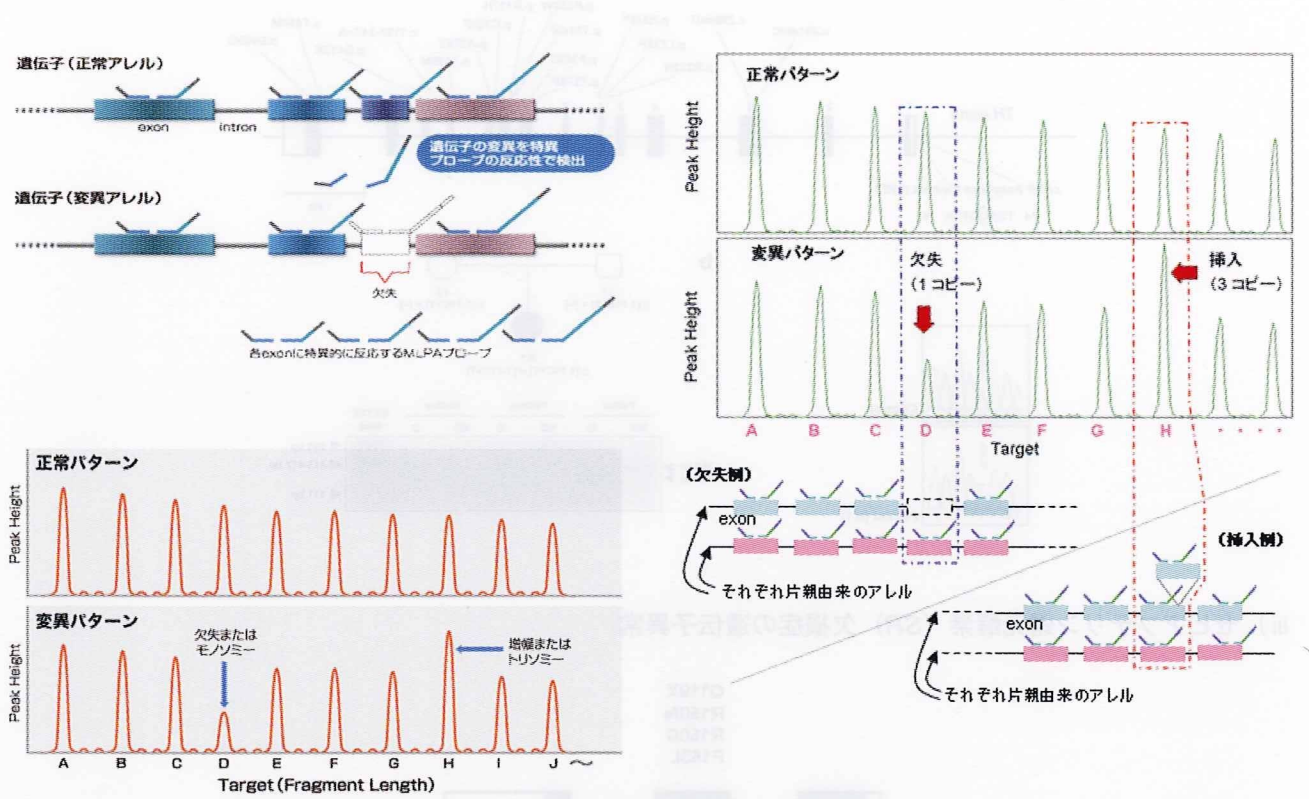
- ホモ接合体の場合は比較的的同定容易 (cDNA 解析が有用)
- 複合ヘテロ接合体の場合は MLPA 法など用いないと同定できない。

瀬川病では GCH1 のヘテロなので MLPA 法の解析が必要 (下図参照)。

【MLPA 法: Multiple Ligation-dependent Probe Amplification】

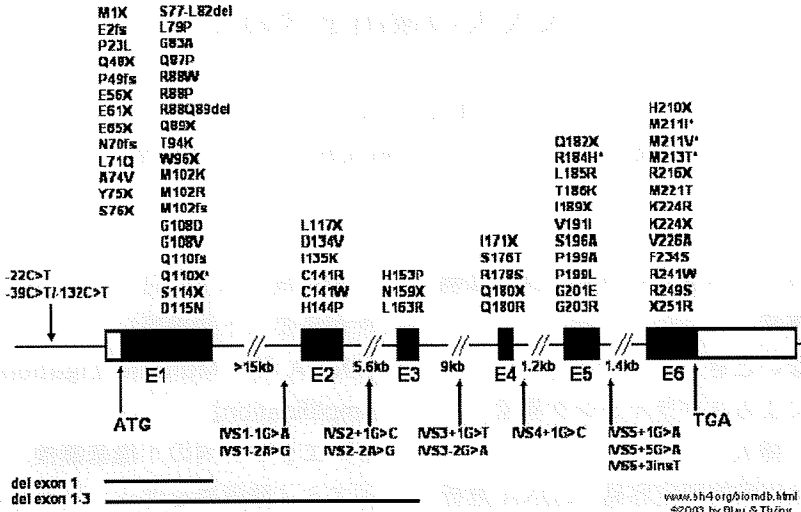
ii) エクソン内の 1 塩基置換

- ①アミノ酸置換を伴う、伴わないにかかわらず、スプライシングに影響を与える可能性を常に考慮する必要がある。

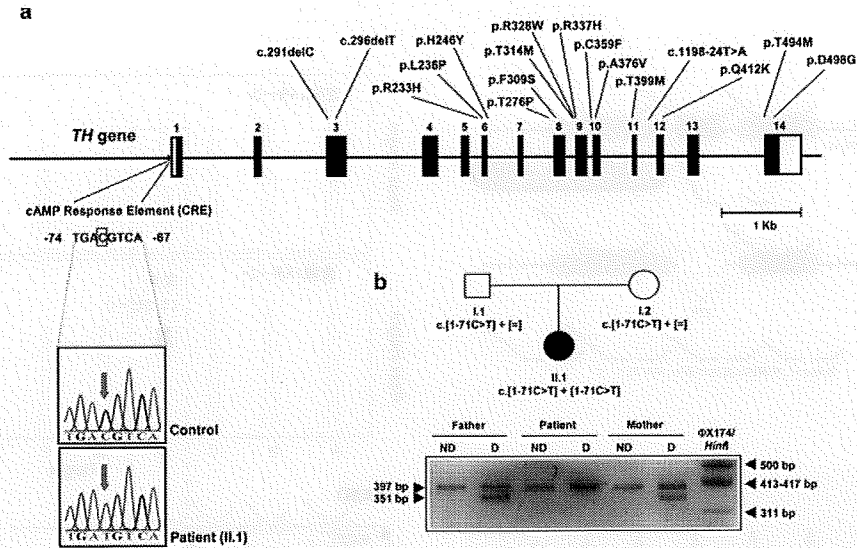


II. 各疾患のゲノム構造と遺伝子異常

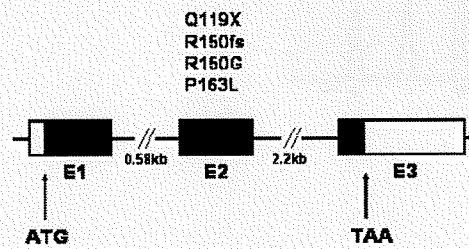
i) 瀬川病の遺伝子 (*GCH1*) 異常



ii) チロシン水酸化酵素 (*TH*) 欠損症の遺伝子異常



iii) セピアプテリン還元酵素 (*SR*) 欠損症の遺伝子異常



瀬川病の生化学的スクリーニング法の開発と検討

藤岡 弘季^{1), 2)} (研究協力者)、新宅 治夫¹⁾ (主任研究者)

1) 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学、2) 大阪市保健所

【緒言】 瀬川病は著明な日内変動を伴うドーパ反応性ジストニア (DRD) を示す遺伝性疾患で、基底核におけるドーパミン欠乏により不随意運動が生じる。1994 年に一瀬らがテトラヒドロbiopterin (BH4) 合成系の律速酵素である GTP cyclohydrolase I (GTPCH) の部分欠損が瀬川病の原因遺伝子であることを報告した。また、古川らは瀬川病患者の死後解剖による検討で中枢神経系における BH4 濃度の低下を報告している。BH4 はチロシンを L-dopa に変換するチロシン水酸化酵素 (TH) の補酵素であるため、BH4 の欠乏が TH 活性低下を起し、ドーパミン不足のため症状が起こるとされている。

このことから、BH4 合成低下を BH4 合成系の代謝産物であるネオプテリン、biopterin の体液中濃度の低下により検出し、瀬川病の診断への応用について検討した。

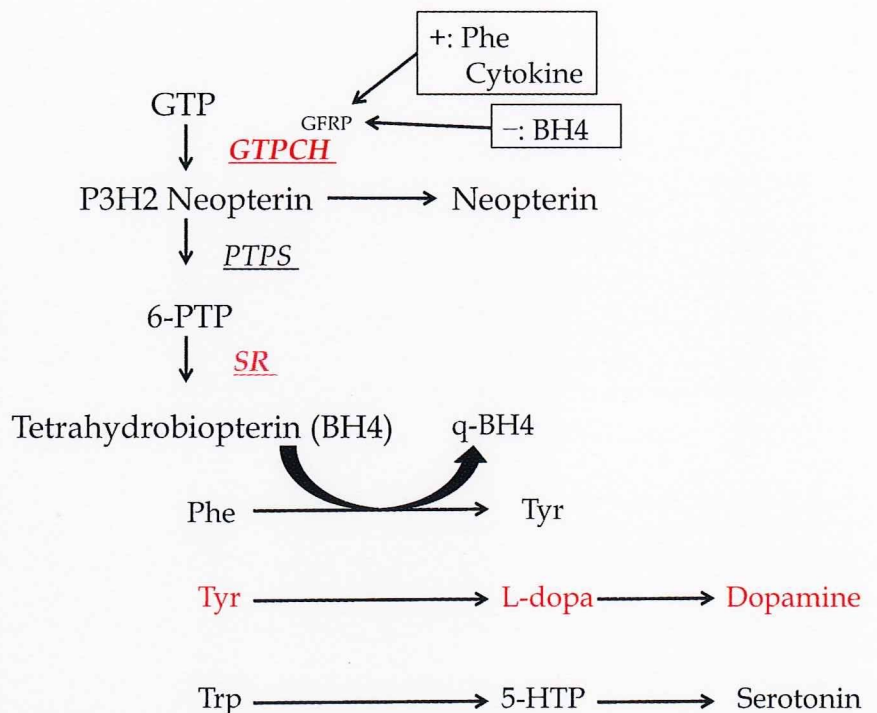
【方法】 当科にて瀬川病患者に行った髄液・血漿biopterin分析結果、血漿フェニルアラニン、チロシン値について検討を行った。このうち、ドーパ反応性のジストニア症状を認め、GTPCH 遺伝子に変異を認めるものを DRD 群、ドーパ反応性のジストニア症状を認めるが、GTPCH 遺伝子に変異を認めないものを DRIM 群、ジストニア症状を認めるがドーパに対する反応性が認められない群を Dystonia 群、ジストニア症状を認めない群を対照群 (Disease Control) とした。複数回検査を行った症例については初回測定値を用いた。各検体は採取時にアスコルビン酸を添加し、HPLC 法にて測定した。検定は ANOVA を用い、

post hoc として Bonferroni の方法を用いた。

【結果】 症例は計 61 例で DRD 群は 7 例、DRIM 群は 7 例、Dystonia 群は 31 例、対照群は 7 例であった。DRD 群では髄液ネオプテリン、biopterin 値は対照群に比べて低値であった。血清ネオプテリン値は DRD 群において対照群に比べて低値であった。DRIM 群、Dystonia 群はいずれも対照群と同様の傾向を示した。

血漿biopterin値は各群において有意差を認めなかった。血漿フェニルアラニン値は DRD 群において対照群と比べて有意に高値であった。正常範囲 (2 mg/dl) をやや超えた例も認められたが、再検により全例で正常範囲内であった。

【考察】 今回の検討からは瀬川病のスクリーニング検査として、髄液ネオプテリン・biopterin 値の測定は有用であることが示された。また、血漿ネオプテリン値も同様に有用であることが示唆され



参考図：BH4 と芳香族アミノ酸の代謝 *Aromatic amino acids hydroxylase*

た。瀬川病は他のBH4欠損症と異なり、血漿フェニルアラニン値が正常であることが報告されているが、今回の検討ではほぼ正常範囲ではあるもののDRD群では対照群と比べて有意に高値であった。これは瀬川病では遺伝子変異が対立遺伝子の一方にのみ存在することから、GTPCHの残存活性が比較的大きく、BH4の欠乏がチロシン水酸化酵素活性には大きな影響を与えているが、フェニルアラニン水酸化酵素活性にはあまり影響を与えていないことを示唆している。しかしながら、普通の食事をしていても、血漿フェニルアラニン値が軽度上昇する例があることから、注意する必要があることが示唆された。

GTPCHは修飾タンパクであるGTPCH feedback regulatory protein (GFRP)により活性が調節されるが、インターフェロン γ などのサイトカインの影響で活性が増加する。血漿中ネオプテリンは肝や腎由来とされるが、マクロファージなどの白血球でネオプテリンが合成されることも知られており、感染等の影響でサイトカインが合成されると白血球由来のネオプテリンが上昇する可能性がある。このため、臨床的にDRDが疑われる場合、血漿ネオプテリン

を測定する必要があるが、低値ではない場合、これらの因子を考慮する必要がある、血漿ネオプテリン/ピオプテリン比の算出や再検査の必要がある。

【文 献】

Plasma phenylalanine level in dopa-responsive dystonia. Fujioka H, Shintaku H, Kudo S, Yamano T. *Mov Disord.* 2009 Nov 15; 24 (15) : 2289-90

【学会発表】

1. Lower plasma neopterin concentration in dopa-responsive dystonia patients. Hiroki Fujioka, 14th International Symposium on Pteridines and Folates. June 7-12, 2009 in Jeju, Korea
2. Usefulness of the plasma neopterin concentration in screening for dopa-responsive dystonia. H Fujioka, H Shintaku, *et al.*, The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. 29 August through 02 September, 2009 in San Diego, California, USA
3. 一過性高フェニルアラニン血症を認めた瀬川病の一例。藤岡弘季、新宅治夫 他、第112回日本小児科学会学術集会（奈良）2009. 4. 17 - 19
4. NMDA受容体阻害剤が新生児の低酸素虚血に与える生化学的影響 —新生仔ブタモデルを用いた検討—。藤岡弘季、新宅治夫 他、第54回日本未熟児新生児学会・学術集会（横浜）2009. 11. 29 ~ 12. 1

AADC 欠損症の遺伝子解析

加藤 光広、沼倉 周彦

山形大学医学部 小児科学講座

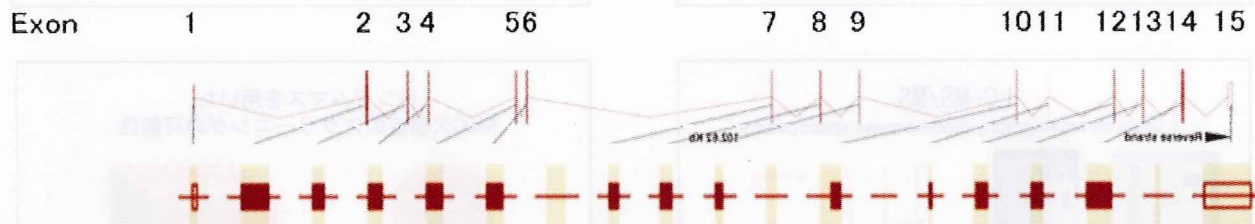
AADC 欠損症の確定診断は、本来 AADC の酵素活性低下によりなされるが、酵素測定は労力が大きく、症例も少ないことから、現在国内で臨床診断として行っている施設はない。AADC の酵素活性低下は AADC 蛋白のコード遺伝子である DDC 遺伝子変異によることが判明しており、DDC 遺伝子変異の検出により確定診断を代行することが可能である。

DDC 遺伝子は、ヒト染色体 7 番短腕の 7p11 に位置し、15 のエクソンから成り立つ。転写産物は 1938 塩基対だが、AADC 蛋白として翻訳されるアミノ酸残基数は 480 個であり、翻訳領域はエクソン 2 から 14 までである（図参照 *Ensembl Genome Browser* から一部改変して引用）。

AADC 欠損症における DDC 遺伝子の変異部位は、エクソン 1 から 14 まで散在しており、変異好発部

位はない。よって、全領域の遺伝子解析を行う必要がある。我々は国内の 2 家系 3 例で DDC 遺伝子変異を認めた。1 家系は、ミスセンス変異とエクソスキッピングをきたすと考えられるイントロン内部の変異の複合ヘテロ変異が検出された。もう 1 家系は片側アレルのミスセンス変異しか検出されておらず、エクソン全体の欠失やプライミングに影響をきたすようなイントロン内部の変異が考えられる。

現在は症例数が少なく、血液リンパ球から抽出した DNA を用い、PCR 法による増幅後、直接塩基配列解析を行っているが、今後症例数が増えるときは熱変性高速液体クロマトグラフィー Denaturing High-Performance Liquid Chromatography (DH-PLC) 法や高解像度融解曲線分析 High Resolution Melting (HRM) 法に切り替える予定である。



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—

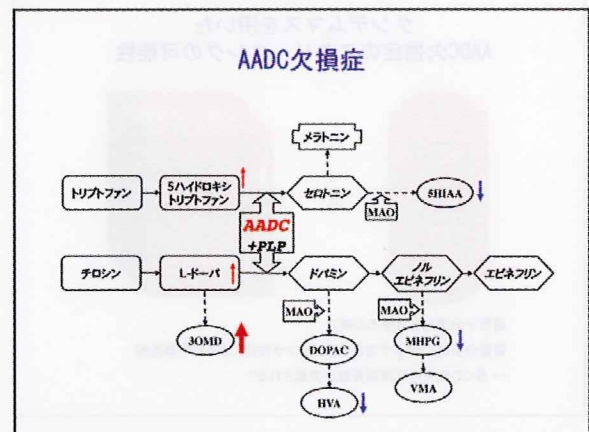
井手 秀平

東京都立東部療育センター

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—

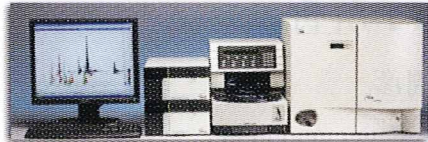
- HPLC-ECDを用いた測定、髄液検査、酵素活性
- HPLC-MS/MSを用いた神経伝達物質代謝産物測定
- AADC欠損症のスクリーニング

東京都立東部療育センター 井手秀平



HPLC-ECD

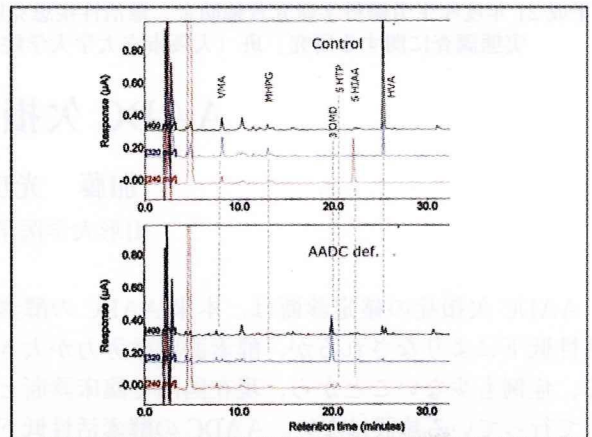
(電気化学検出器を用いた高速液体クロマトグラフィ)



ESAI社 CoulArrayシステム <http://www.esainc.com>



- 電極間に電位を加え、酸化還元反応による電子の移動を測定。
- 与える電位により選択的な検出が可能
- 50~1000 μ lの検体量
- 感度は ng/ml ~ 100pg
- 1検体 30~60分
- 安定に時間がかかる



検査所見

■ 髄液中神経伝達物質代謝産物

	L-DOPA	5HTP	3OMD	HVA	MHPG	5HIAA
Case 1	5.5	94.5	62.2	3.6	7.3	<1
Case 2	8.5	90.9	124.0	6.6	8.8	<1
Control	<2	23.2	7.0	84.2	61.0	59.8
	(14.4-29.8)	(4.2-13.1)	(35.7-130.6)	(40.7-88.9)	(24.1-112.2)	

※単位 ng/ml. HPLC(CoulArray System, 米国ESA社製) による測定. Controlは3歳以下の非小児患者の5名.

■ 血漿中神経伝達物質代謝産物と酵素活性

	L-DOPA*	VMA*	HVA*	SHT*	L-Dopa decarboxylase activity in Plasma**
	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(μ g/ml)	(pmol/min/ml)
Case 1	95.5	<1	5.2	<0.01	<1
Case 2	133.6	2.2	8.3	<0.01	<1
Control	1.2-2.2	3.0-9.0	4.0-15	0.04-0.35	53-143***

* SRLに依頼、基準値も同社による。
** Coul Array systemによる測定。
*** Controlは3歳以下の小児患者4名

血漿中L-Dopa decarboxylase活性の測定

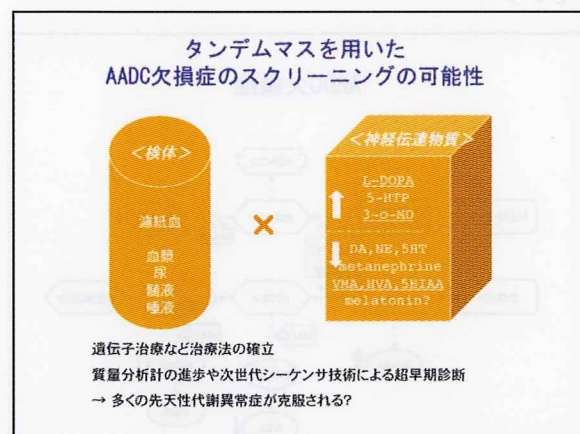
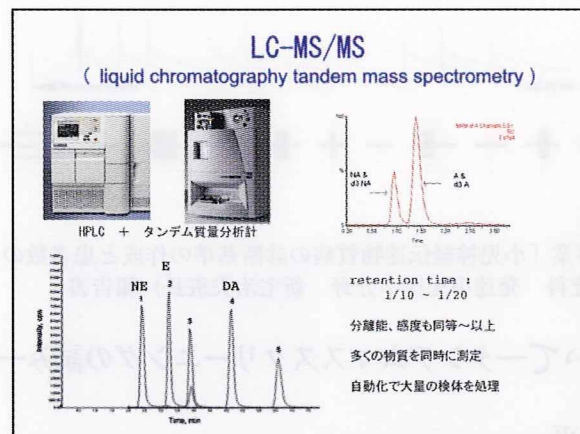
(Hyland K, Clayton PT. Clinical Chemistry 1992;38:2405-2410)

【測定方法】

- リン酸バッファー (EDTA, dithioerythritol) に pyridoxal 5'-phosphate と 血漿を加えてインキュベート
- L-Dopa 溶液を加えて、90分間反応させる。
- 溶液中のドーパミンを測定

【基準値】

小児コントロール (0.5-36ヵ月 7名) 71.1 \pm 34.9 (range 36-128)
成人コントロール (23-45歳 8名) 32.0 \pm 6.4 (range 23.8-42.9)
(単位はpmol/min/ml)



7/16 2018年10月28日 10時30分~11時30分
16名参加のセミナー
AADC欠損症のスクリーニングの可能性
〜遺伝子検査と質量分析計による〜

講師: 東京大学医学部 小児科 小児神経科 小児遺伝科 小児代謝科 小児内分泌科 小児外科 小児皮膚科 小児泌尿科 小児眼科 小児耳鼻科 小児歯科 小児整形科 小児放射線科 小児外科 小児皮膚科 小児泌尿科 小児眼科 小児耳鼻科 小児歯科 小児整形科 小児放射線科

瀬川病の診断基準について

野村 芳子

瀬川小児神経学クリニック

瀬川病は1971年に初めて瀬川らにより「L-DOPAが著効を呈した小児基底核疾患—著明な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患—」として報告された(診療, 1971; 24: 667-672)。同年「Hereditary Basal Ganglia Disease with Daily Fluctuation」として報告された(13th International Congress of Pediatrics, Wien)。1975年「著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア」としてまとめられた(In 佐野豊, 宇尾野公義, 編, 錐体外路系疾患の基礎と臨床, 医学書院, pp.127-139, 1975)。

英語の論文としては1976年「Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation (HPD)」としてAdvances in Neurologyに記載された(Eds. R. Eldridge and S. Fahn, Raven Press, New York, Vol 14, 215-233, 1976)。

1990年代には主としてアメリカ合衆国と英国においてHPDについてDopa Responsive Dystonia (DRD)という言葉が使われるようになった。しかし、DRDにはHPD以外の病因による疾患が含まれていた。当時「厳密に定義されたDRDはHPDである」との討論を行った。瀬川による精力的な研究によりHPDの臨床的特徴、病態、治療の解明がなされ、候補遺伝子に関する示唆もなされた。病名に関しては世界的に瀬川病と呼ばれるようになってきている。

1994年—瀬らにより、瀬川小児神経学クリニックの患者において本症の原因遺伝子が解明された。それはGTP cyclohydrolase 1(GCH-1)遺伝子であった。

瀬川によりまとめられた臨床的特徴は次の如くである(1986, In Eds. PJ Vinken, GW Bruyn, HL Klawans, Handbook of Clinical Neurology, Vol 5, pp529-539, 1986)。

著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニアの臨床的特徴

- 幼小児期の発症 (平均 5.25 ± 2.5 歳)。

- 姿勢ジストニアが主体。動作ジストニアは目立たない。
- 多くは一側下肢に発症、全経過を通し四肢優位である。
- 躯幹捻転、斜頸を認めない。
- 振戦は10歳を越える年長児にみられる。
- 8~10Hz 姿勢時振戦。静止時振戦はみない。
- 4~5年で全肢に及ぶが下肢優位。
- 左下肢—左上肢—右下肢—右上肢というN字型進行をとることがある。
- 左右差は常に認められる(左優位)。
- 女性優位。
- 日内変動が認められる。進行とともにその程度を減ずる。
- L-dopaは著効を呈し、またその効果は持続する。

その後、本症の特徴を有する患者の遺伝子検査にてGCH1の変異が証明される場合、またすべてのcoding regionに変異が認められないが、臨床的に瀬川病と考えられる症例の解析が成されてきている。臨床的には家族内、家族間の臨床的多様性も示されてきている。

これらに基づき、瀬川病の典型例と非典型例の特徴は次のようにまとめられた(Ann Neurol, 54, suppl 6, : S32-S45, 2003)。

瀬川病; 典型例

- 小児期発症、年齢依存性の経過。
- 症状の日内変動。
- 全経過中、姿勢ジストニアである。
- 姿勢振戦が遅れて出現、パーキンソン病にみる安静振戦はない。
- ロコモーションは保たれる。
- 知能、精神障害はみない。
- 自律神経症状はみない。
- 少量L-dopaが著効、その効果は永続、副作用なし。
- 女性優位の発症。

責任遺伝子の解明後確認されてきた臨床的多様性

- 動作ジストニア
- 部分ジストニア；書痙、ギターリストの指
- 分節ジストニア；斜頸
 - 発作性ジストニア
 - Dystonic spasm with or without pain
 - Oculogyric crises
 - 筋緊張低下
- 運動発達遅滞
 - 言語発達遅延、自閉症、うつ病

- ジストニアの自然軽快と増悪
- さらにジストニアの性状、及びその家系（遺伝子変異部位依存性）から；
- 姿勢ジストニア
 - 動作ジストニアと分類し、後者の家系には部分ジストニア、振戦、成人発症例、があること、また、ドパの有効性が完全でない例が存在することを述べてきている。
- これらの臨床的特徴について述べ、診断基準についての指針を検討する。

AADC 欠損症の診断基準

加藤 光広

山形大学医学部 小児科学講座

AADC 欠損症は、1990 年の初報告以来、診断方法に大きな変化はなく、髄液検査が診断に必須である。血液、尿、髄液の一般検査や脳波、MRI は正常であることが、なおさら診断を困難にしている。また、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、本来は尿スクリーニングによる一括したスクリーニング法の開発が望まれる。しかし、現状の尿スクリーニングでは偽陰性が多いと考えられることから、極力臨床診断により AADC 欠損症疑い例をピックアップして必

要な症例に髄液検査を行なうことで、偽陰性を少なくし不必要な侵襲を加えない効率のよい総合的なスクリーニングシステムの開発が重要である。

本研究では、上記の目的を達成するために、その手順（図 1、2）を示し、診断基準とする。

【診断】原因不明の発達遅滞（脳性麻痺）患者＋間欠性斜視もしくは奇妙なてんかん様発作で先ず疑う。次に髄液検査を行い、L-DOPA、MHPG、HVA、5-HIAA を測定する。さらに血漿酵素活性測定、遺伝子解析で確定する。

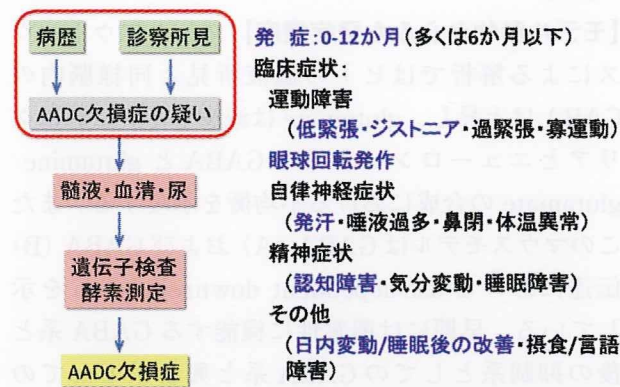


図 1 : AADC の欠損症の診断手順 1

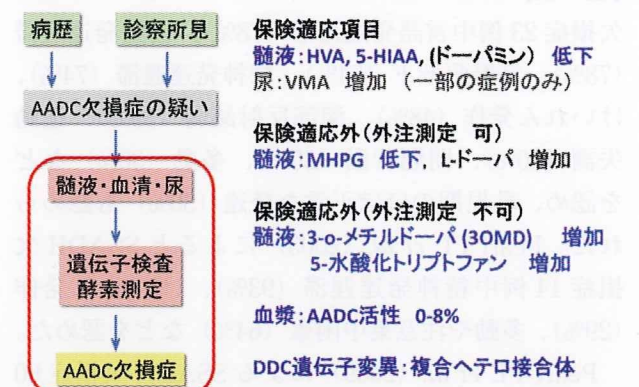


図 2 : AADC の欠損症の診断手順 2

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

久保田 雅也

国立成育医療センター 神経内科

【はじめに】コハク酸セミアルデヒド脱水素 (SSADH) 欠損症 (4-ヒドロキシ酪酸尿症) の診断基準作成のために既報告における臨床像をまとめた。

【疾患概念】抑制性伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の先天代謝異常症のひとつでコハク酸セミアルデヒドをコハク酸に代謝するコハク酸セミアルデヒド脱水素 (SSADH) の欠損に由来する。脳内における GABA と γ -ヒドロキシ酪酸 (GHB) の蓄積が中枢神経系の障害の原因とされる。責任遺伝子は6番染色体 (6q23) に存在し、常染色体劣性遺伝が想定される。

【症 状】Gibson KM *et al.* (1997) によれば SSADH 欠損症 23 例中言語発達遅滞 (78%)、運動発達遅滞 (78%)、筋緊張低下 (74%)、精神発達遅滞 (74%)、けいれん発作 (48%)、深部反射減弱 (39%)、運動失調 (30%)、問題行動 (30%)、多動 (30%) などを認め、乳児期のほぼ正常な発達 (30%) も認められた。Pearl PL *et al.* (2003) によると SSADH 欠損症 14 例中精神発達遅滞 (93%)、けいれん発作 (29%)、多動や注意集中困難 (64%) などを認めた。

Pearl PL *et al.* (2009) による SSADH 欠損症 60 名 (平均 17.1 歳、10.1–39.6 歳) のまとめによると発達遅滞などの症状発現は平均 11 か月 (0–44 か月)、確定診断がついた年齢は平均 6.6 歳 (0–25 歳) であった。成人まで長期にフォローされた場合、運動発達遅滞、精神発達遅滞は 100% に認められ、筋緊張低下 (82%)、けいれん発作 (45%)、運動失調 (77%) も高率に認められた。

精神神経症状として注意集中困難 (45%)、睡眠障害 (45%)、多動 (37%)、不安障害 (27%)、強迫性障害 (25%)、攻撃性 (13%)、幻覚 (8%) など多彩な症状が明らかになった。これらは成人期でより多く認められ問題となった。ほとんどは非進行性で 29 歳までの 20 年間のフォローで退行はみられなかったとの報告もある。

【検査所見】

・尿中、血中、髄液中の γ -ヒドロキシ酪酸の存在

- ・尿中コハク酸セミアルデヒド濃度高値
- ・尿中、髄液中 GABA 濃度高値
- ・尿中グリシン濃度高値
- ・リンパ球、皮膚線維芽細胞を用いた SSADH 活性低値 (患者は正常の 0–19%、保因者は正常と患者の中間値)
- ・脳波異常 (29%) (Gibson KM *et al.* 1997, Pearl PL *et al.* 2003)
- ・睡眠ポリグラフの REM 潜時の増加、%REM の低下、sleep-onset REM
- ・MRI 上の淡蒼球高信号 (36%) (Pearl PL *et al.* 2003)

【モデル動物からみた発症機序】ノックアウトマウスによる解析ではヒトの髄液所見と同様脳内の GABA は上昇し、glutamine は減少する。これはグリアとニューロンにおける GABA と glutamine/glutamate の合成における不均衡を示唆する。またこのマウスモデルは GABA (A) および GABA (B) 伝達における use-dependent downregulation を示している。早期には興奮性に機能する GABA 系と後の抑制系としての GABA 系と興奮系としての glutamate 系の不均衡が脳の正常な発達を阻害している可能性がある。

【考 察】SSADH 欠損症の症状はいずれも非特異的で明確な表現型に乏しいのが特徴である。また表現型に著明な個体差があるのも特徴である。乳児期のほぼ正常な発達 (30%) を示すグループの存在から Gibson KM *et al.* (1997) は 2 つの亜型を想定している。また本症の特徴として留意すべきは他の代謝異常で認めるような代謝性アシドーシス、低血糖、高アンモニア血症、嘔吐などの episodic event を認めないことである。

診断は言語発達遅滞、運動発達遅滞、筋緊張低下、精神発達遅滞を呈する患者の中から尿中有機酸分析により γ -ヒドロキシ酪酸を認めた場合、さらに血液、髄液に検査をすすめ、MRI 所見、脳波所見を参考に最終的にリンパ球、皮膚線維芽細胞を用いた

SSADH 活性の測定が必要になる。

Gibson KM, Christensen E, Jakobs C, Fowler B, Clarke MA, Hammersen G, *et al.* : The clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria) : case reports of 23 new patients. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 567-74.

Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, Vezina LG, Theodore WH, Rogawski MA, Novotny EJ, Gropman A, Conry JA,

Berry GT, Tuchman M. : Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology*. 2003 ; 60 : 1413-7.

Pearl PL, Gibson KM, Cortez MA, Wu Y, Carter Snead O 3rd, Knerr I, Forester K, Pettiford JM, Jakobs C, Theodore WH. : Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency : lessons from mice and men. *J Inherit Metab Dis*. 2009 ; 32 : 343-52.

セピアプテリン還元酵素欠損症 診断手順

分担研究者：遠山 潤

国立病院機構西新潟中央病院 小児科

【病 因】 セピアプテリン還元酵素 (Sepiapterin Reductase : SR と略) の欠損

テトラヒドロプテリン (BH4) の遺伝的合成障害

【症 状】 発症時期：乳児期 (生後2ヶ月-6ヶ月)
症状の日内変動 (夕方から夜にかけて悪化し睡眠で回復)

精神運動発達の遅れで発症

運動障害…初期は低緊張で後に緊張亢進

眼球回転発作

ジストニアやヒョレアの不随意運動

精神症状…認知機能障害、異常行動

その他…けいれん、自律神経症状、成長障害、小頭症

【検査所見】 通常の血液検査、尿検査、頭部画像検査では異常を発見できない

髄液検査でホモバロニック酸と5-ヒドロキシインドール酢酸 (5 HIAA) の低値

ネオプテリン正常でピオプテリン高値

培養皮膚線維芽細胞でSR活性の低値

原因遺伝子 SPR 遺伝子検査

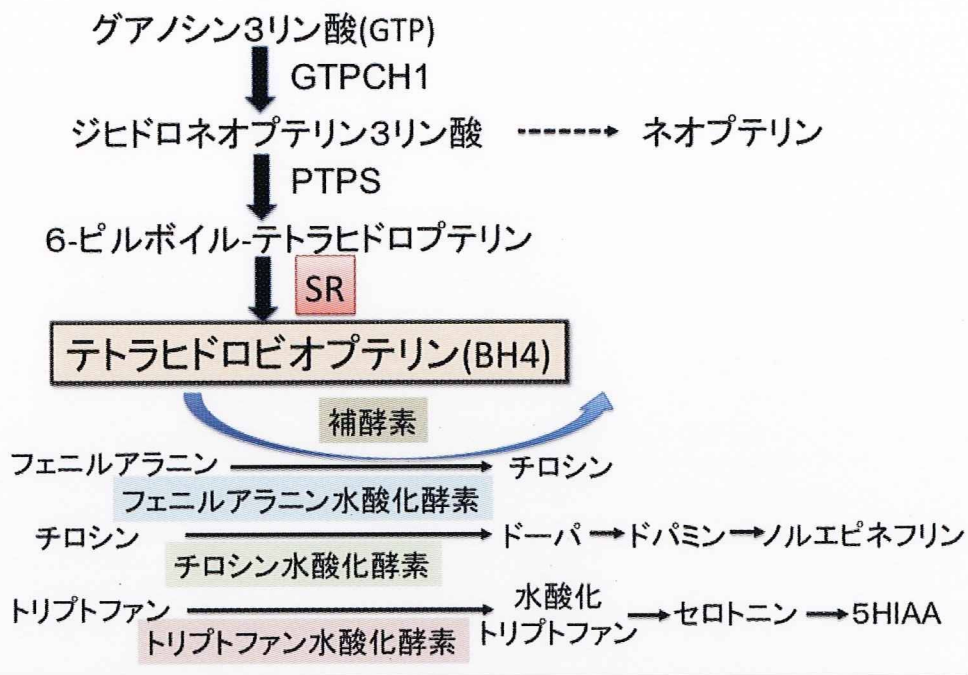


図. テトラヒドロピオプテリン合成経路とセピアプテリン還元酵素 (SR) 作用部位

小児神経伝達物質病の診断手順 —まとめ—

瀬川 昌也

瀬川小児神経学クリニック

瀬川病の診断手順

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。1988年にはNygaardらがドーパに反応するジストニアをdopa-responsive dystoniaと総称したが、1994年にCalneが示した疾患概念は瀬川らが示した著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア(1976年)と同じものであった。1990年に藤田・新宅により瀬川病患者の髄液中プテリジン濃度の低下が報告され、Furukawaらはそれを追試立証した。1994年には一瀬らにより瀬川病がGuanosine triphosphate cyclohydrolase I (GTPCH)の部分欠損によって起こることが報告された。

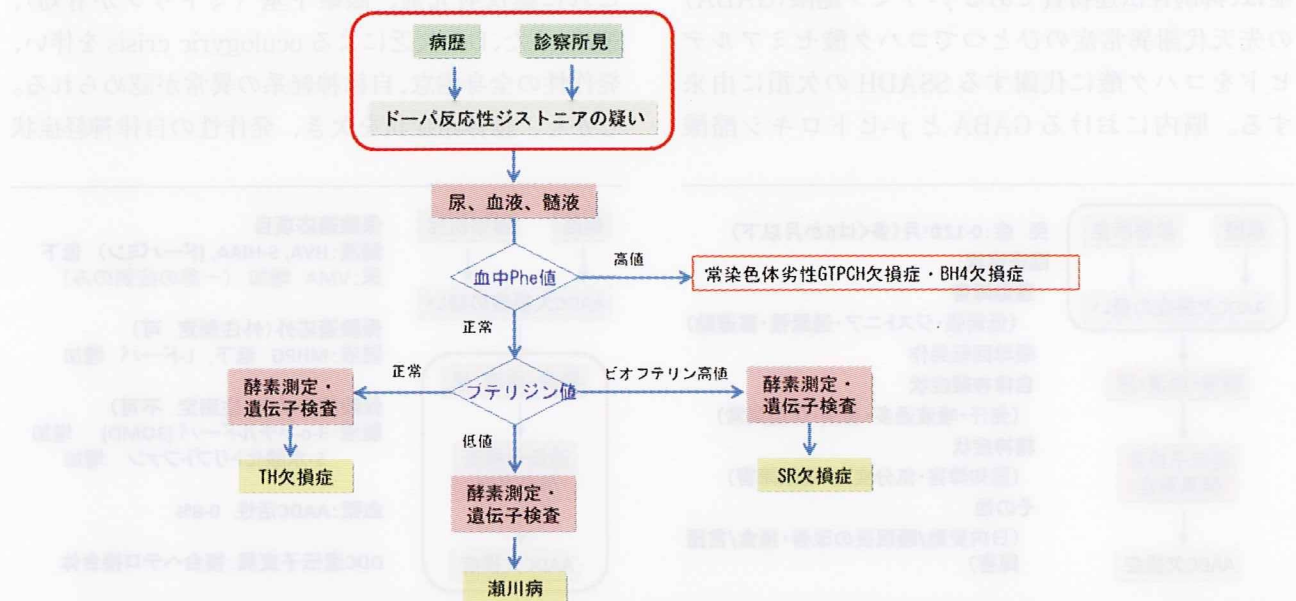
瀬川病の症状は著明な日内変動を示す姿勢ジストニアが典型であり、GTPCHの部分欠損のため、チロシン水酸化酵素(TH)、ドーパミン(DA)が選択的に低下するため、L-ドーパが著効する。しかしながら、動作ジストニアを主体とする病型があり、その家系には成人年齢に部分ジストニア、分節ジストニア、全身筋強剛と振戦で発症する症例があり、また、これとは別に家系によりトリプトファン・ヒドロキシラーゼ(TPH)、セロトニン(5HT)の欠

損による徴候を併発する症例があり、その臨床症状は多彩であり、未診断例が多いと考えられている。スクリーニングのための生化学的検査としては、GTPCHの代謝産物である髄液ネオプテリン・ビオプテリンの低下やドーパミン合成系の代謝産物であるHVA、VMA、5-HIAAの低下などがある。

また、瀬川病はビオプテリン合成系の酵素の部分欠損で起こるため、他のビオプテリン合成酵素欠損症と異なり、高フェニルアラニン(Phe)血症は来さない。小児期にドーパ反応性の不随意運動を来す疾患としては、瀬川病だけではなく、同じDA・5HT代謝系の異常であるセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症・TH欠損症、それ以外に家族性若年性パーキンソンニズムなどが知られている。

これらの疾患を効率的に鑑別するためには、上記髄液検査の他に体系的なスクリーニングシステムを新たに構築する必要がある。確定診断としてはリンパ球や培養皮膚線維芽細胞でのGTPCH活性の測定もしくは遺伝子解析があるが、瀬川病ではcoding regionの異常の他、遺伝子の巨大欠失を有する症例が知られており、留意する必要がある。

研究班では各疾患における診断手順を以下のように作成した。



瀬川病の診断手順

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症の診断手順

AADC欠損症は、1990年の初報告以来、診断方法に大きな変化はなく、髄液検査が診断に必須である。血液、尿、髄液の一般検査や脳波、MRIは正常であることが、なおさら診断を困難にしている。また、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、本来は尿スクリーニングによる一括したスクリーニング法の開発が望まれる。しかし、現状の尿スクリーニングでは偽陰性が多いと考えられることから、極力臨床診断によりAADC欠損症疑い例をピックアップして必要な症例に髄液検査を行うことで、偽陰性を少なくし不必要な侵襲を加えない効率のよい総合的なスクリーニングシステムの開発が重要である。本研究では、上記の目的を達成するために、その手順(図1、2)を示し、診断基準とする。

【診断】原因不明の発達遅滞(脳性麻痺)患者+間欠性斜視もしくは奇妙なてんかん様発作で先ず疑う。次に髄液検査を行い、L-ドーパ、MHPG、HVA、5-HIAAを測定する。さらに血漿酵素活性測定、遺伝子解析で確定する。

コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症の診断手順

コハク酸セミアルデヒド脱水素(SSADH)欠損症(4-ヒドロキシ酪酸尿症)は6番染色体(6q23)に存在するSSADH遺伝子の異常に基づく遺伝性疾患で常染色体劣性遺伝が想定される。SSADH欠損症は、抑制性伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)の先天代謝異常症のひとつでコハク酸セミアルデヒドをコハク酸に代謝するSSADHの欠損に由来する。脳内におけるGABAとγ-ヒドロキシ酪酸

(GHB)の蓄積が中枢神経系の障害の原因とされ、発達遅滞などの症状発現は平均11か月(0-44か月)、確定診断は平均6.6歳(0-25歳)で、発症から診断まで約5年以上かかっているのが現状である。SSADH欠損症の症状はいずれも非特異的かつ表現型に著明な個体差があり、さらに他の代謝異常で認めるような代謝性アシドーシス、低血糖、高アンモニア血症、嘔吐などのepisodic eventを認めないことという本症の特徴があり、これが診断に時間を要する原因であると考えられる。

この点を踏まえて研究班では下記の診断手順を作成した。

【診断】言語発達遅滞、運動発達遅滞、筋緊張低下、精神発達遅滞を呈する患者でまずこの疾患を疑う。次に尿中有機酸分析によりγ-ヒドロキシ酪酸を認めた場合、さらに血液、髄液に検査をすすめる。MRI所見、脳波所見を参考に最終的にリンパ球、皮膚線維芽細胞を用いたSSADH活性の測定を行う。

チロシン水酸化酵素(TH)欠損症の診断手順

L-チロシンをL-ドーパに代謝する際に必要なチロシン水酸化酵素(TH)が欠損するために、脳内のカテコラミン(ドーパミン(DA)、ノルエピネフリン(NE)、エピネフリン(E))が欠乏し、神経症状を来す。これまでの報告例は、50例程度である。発症時期や症状の程度には、大きな幅があり、通常日内変動を認めない。

多くの重症例では生後3-6ヶ月にNE欠乏による運動寡少や躯幹筋緊張低下、仮面顔貌で発症、これに腱反射亢進、眼瞼下垂(ミドリンが有効)、縮瞳、また、DA欠乏によるoculogyric crisisを伴い、発作性の全身倦怠、自律神経系の異常が認められる。しかし、錐体路症状を欠き、発作性の自律神経症状

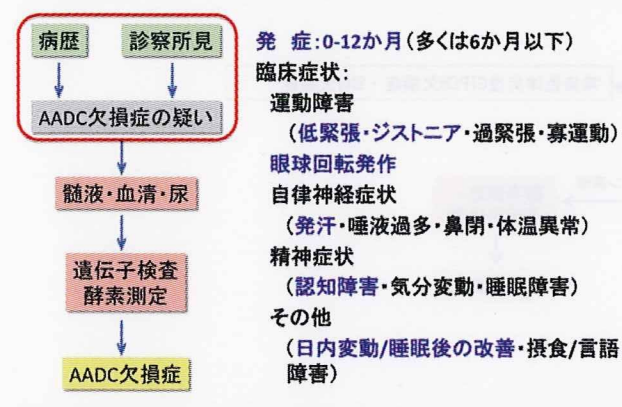


図1: AADC欠損症の診断手順1

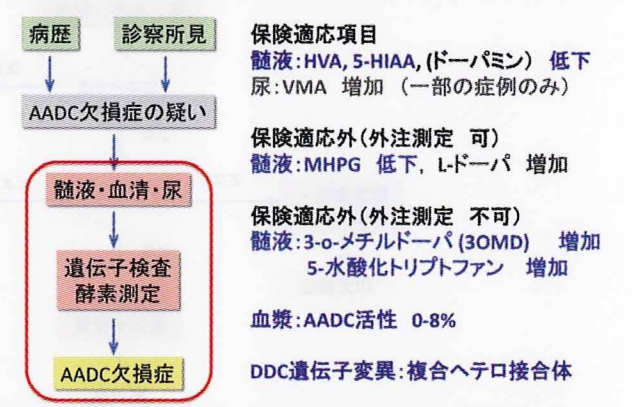
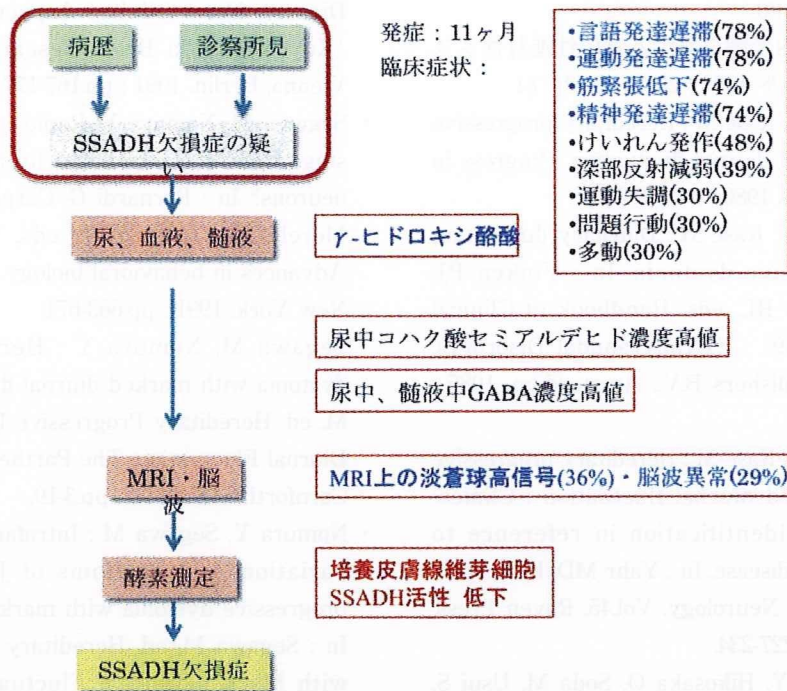


図2: AADC欠損症の診断手順2



SSADH 欠損症の診断手順

の他は oculogyric crisis、進行性の錐体外路症状が出現、ジストニア、筋強剛など DA 欠乏症状を前景に出す症例もある。ジストニアは乳児期早期に下肢に始まり、振戦様異常運動が下肢から上肢、顔面に広がり、6ヶ月に振戦となる。軽症例では幼児期から小児期に歩行障害で発症する。片側下肢から発症する場合があります、尖足や下肢の強剛、ジストニアを認める。初期に痙性対麻痺と誤診される場合がある。緩徐に進行し、全身性ジストニアに進展。学習や行動異常（不注意）を伴うことがある。

DA 欠乏に起因する徴候は、日内変動を呈するが、顕著ではない。L-ドーパは著効を呈するが、D2 受容体の過感受性を伴うため、L-ドーパによるジスキネジアを併発することに注意する必要がある。髄液中 L-ドーパ、HVA、VMA の低下を認めるが、ビオプテリン合成系には異常を認めないため、ネオプテリン・ビオプテリンの低下や 5-HIAA の低下は認めない。確定診断は遺伝子解析 (11p15.5) による。

診断手順は瀬川病の項目を参照。

セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症の診断手順

ビオプテリン合成系酵素欠損症の一つで 2 番染色体 2p14-12 に存在する sepiapterin reductase (SR) の欠損により発症する。乳児期に運動発達遅滞、言語発達遅滞を伴う認知機能の発達遅滞で発症する。乳児期は軀幹筋の筋緊張低下を示すが、oculogyric crisis と頸部後屈を伴う動作性ジストニアの

徴候を示し、舞踏運動を示す例もある。運動症状、oculogyric crisis は睡眠をとることにより改善する。これらは L-ドーパに反応する。

2 歳時に筋緊張低下で発症し、6 歳時に車いすが必要となり、14 歳でジストニアが顕著になったが、L-ドーパと 5 ハイドロキシトリプトファンが著効を呈した例も報告されている。その他に錐体路症状、運動退行、自律神経症状（発汗、眠気）けいれん、球麻痺、抑鬱と興奮の異常行動などを認めることもある。検査所見としては髄液でのネオプテリン値の増加と正常ビオプテリン値を認める。また、HVA、5-HIAA 値の低下を認める。確定診断は皮膚培養線維芽細胞での SR 活性低下の証明もしくは遺伝子解析による。患者赤血球での SR 活性は正常であるため注意が必要である。

診断手順は瀬川病の項目を参照。

【References】

- ・瀬川昌也, 近江一彦, 伊東繁, 青山正征, 早川浩: L-DOPA が著効を呈した小児基底核疾患—著明なる変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患—。診療 1971; 24 (5 月臨時増刊号): 667-672.
- ・Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Adv Neurol 1976; 14 (Eldridge R, Fahn S eds. Raven Press, New York): 215-233.
- ・瀬川昌也: 先天性筋ジストロフィー症。神経研究の進

- 歩 1976 ; 20 (1) : 68 - 80.
- ・ 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ア. 神経研究の進歩 1981 ; 25 (1) : 73 - 81.
 - ・ Segawa M, Nomura Y, Kase M : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Progress in Clinical Neurosciences* 1986 ; 2 : 249-256.
 - ・ Segawa M, Nomura Y, Kase M : Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. In : Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 5 (49) : Extrapyrarnidal Disorders*. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam. 1986 ; pp.529-539.
 - ・ Segawa M, Nomura Y, Kase M : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation : Clinico-pathophysiological identification in reference to juvenile Parkinson's disease. In : Yahr MD, Bergmann KJ, eds. *Advances in Neurology, Vol.45*. Raven Press, New York. 1986 ; pp.227-234.
 - ・ Segawa M, Nomura Y, Hikosaka O, Soda M, Usui S, Kase M : Roles of the basal ganglia and related structure in symptoms of dystonia. In : Carpenter MB, Jayaraman A, eds. *The Basal Ganglia II : Structure and Function - Current Concepts, Advances in Behavioral Biology, Vol 32*. Plenum Press, New York. 1987 ; pp.489-504.
 - ・ 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ア — 1-DOPA 長期効果を中心に —. 神経内科治療 1988 ; 5 (4) : 323 - 328.
 - ・ Segawa M, Nomura Y, Tanaka S, Hakamada S, Nagata E, Soda M, Kase M : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation consideration on its pathophysiology based on the characteristics of clinical and polysomnographical findings. *Adv Neurol* 1988 ; 50 (Fahn S, ed. *Advances in Neurology Vol.50 : Dystonia 2*. Raven Press, New York.) : 367-376.
 - ・ 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ア (XV. 小児神経疾患). In : *Annual Review 神経* 1989. 中外医学社, 東京. 1989 ; pp.311 - 322.
 - ・ 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ア. In : 第 8 回 SNCC シンポジウム Symposium on Developmental Neurobiology 瀬川小児神経学クリニック 15 周年記念シンポジウム (1988. 11. 19-20). 1991 ; pp.149 - 166.
 - ・ 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ア. In : <新小児医学大系> 年刊版 小児医学の進歩 '91B (別冊). 中山書店, 東京. 1991 ; pp.143 - 165.
 - ・ Segawa M, Nomura Y : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In : Nagatsu T, Narabayashi H, Yoshida M, eds. *Parkinson's Disease. From Clinical Aspects to Molecular Basis (Key Topics in Brain Research)*. Springer-Verlag Vienna, Berlin. 1991 ; pp.167-177.
 - ・ Segawa M, Nomura Y. Rapid eye movements during stage REM are modulated by nigrostriatal dopamine neurons? In : Bernardi G, Carpenter MB, Chiara GD, Morelli M, Stanzione P, eds. *The Basal Ganglia III, Advances in behavioral biology, Vol 39*. Plenum Press, New York. 1991 ; pp.663-671.
 - ・ Segawa M, Nomura Y : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In : Segawa M, ed. *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, U.K. 1993 ; pp.3-19.
 - ・ Nomura Y, Segawa M : Intrafamilial and interfamilial variations of symptoms of Japanese hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In : Segawa M, ed. *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, U.K. 1993 ; pp.73-96.
 - ・ Tsuji S, Tanaka H, Miyatake T, Ginns EI, Nomura Y, Segawa M : Linkage analysis of hereditary progressive dystonia to the tyrosine hydroxylase gene locus. In : Segawa M, ed. *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, U.K. 1993 ; pp.107-114.
 - ・ Segawa M, Nomura Y : Polysomnographical studies on hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In : Segawa M, ed. *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, U.K. 1993 ; pp.143-157.
 - ・ Hikosaka O, Fukuda H, Kato K, Uetake K, Nomura Y, Segawa M : Deficits in saccadic eye movements in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In : Segawa M, ed. *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, U.K. 1993 ; pp.159-177.
 - ・ Segawa M, Nomura Y : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Pathophysiological importance of the age of onset. *Adv Neurol* 1993 ; 60 (Narabayashi H, Nagatsu T, Yanagisawa N, Mizuno Y, eds. Raven Press, New York) : 568-576.
 - ・ Segawa M, Nomura Y, Uetake K : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD) and Dopa responsive dystonia (DRD) : variation of symptoms and pathophysiology. In : Fejerman N, Chamoles NA, eds. *New trends in pediatric neurology*. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam. 1993 ; pp.137-142.
 - ・ Segawa M, Hikosaka O, Fukuda H, Uetake K, Nomura