

- Y : Deficits in saccadic eye movements in basal ganglia disorders. In : Percheron G, McKenzie JS, Feger J, eds. *The Basal Ganglia IV : New Ideas and Data on Structure and Function, Advances in Behavioral Biology, Vol 41.* Plenum Press, New York. 1994 ; pp.525-531.
- Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, Nomura Y, Endo K, Tanaka H, Tsuji S, Fujita K, Nagatsu T : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994 ; 8 (3) : 236-242.
 - Segawa M : Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation. In : Panteliadis PC, Darras TB, eds. *Pediatric Neurology-Theory and Praxis. First Edition.* Thieme, Thessaloniki (Greece). 1995 ; pp.469-482.
 - Segawa M, Nomura Y : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation and Dopa-responsive dystonia : Pathognomonic clinical features. In : Segawa M, Nomura Y, eds. *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders. Monogr Neural Sc I. Vol. 14.* Karger, Basel. 1995 ; pp.10-24.
 - Endo K, Tanaka H, Saito M, Tsuji S, Nygaard TG, Weeks DE, Nomura Y, Segawa M : The Gene for Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation Maps to Chromosome 14q. In : Segawa M, Nomura Y, eds. *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders. Monogr Neural Sc I. Vol. 14.* Karger, Basel. 1995 ; pp.120-125.
 - Ichinose H, Ohye T, Segawa M, Nomura Y, Endo K, Tanaka H, Tsuji S, Fujita K, Nagatsu T : GTP cyclohydrolase I gene in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Neurosci Lett.* 1995 ; 196 (1-2) : 5-8.
 - 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—. *神経研究の進歩* 1995 ; 39 (3) : 508 - 518, 1995.
 - 瀬川昌也 : 神経疾患と遺伝子—最新情報—瀬川病. *Clinical Neuroscience* 1995 ; 13 (11) : 1326 - 1329.
 - Tanaka H, Endo K, Tsuji S, Nygaard TG, Weeks DE, Nomura Y, Segawa M : The gene for hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation maps to chromosome 14q. *Ann Neurol* 1995 ; 37 (3) : 405-408.
 - 瀬川昌也, 西山信好 : ビオプテリン代謝障害—著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア—図解 病態のメカニズム 分子レベルからみた神経疾患(その8). *medicina* 1996 ; 33 (4) : 787 - 793.
 - Segawa M, Nomura Y, Tanaka R, Tanaka T, Shitaka Y, Okada F, Nishiyama N, Fukuda H, Hikosaka O : GTP cyclohydrolase I in inherited dystonia and its pathophysiological importance. In : Ohye C, Kimura M, McKenzie J, eds. *The Basal Ganglia V, Advances in behavioral biology, Vol 47.* Plenum Press, New York. 1996 ; pp.459-468.
 - 瀬川昌也 : 4) 瀬川病 (著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニー : HPD) とビオプテリン代謝障害 <シンポジウム 1 > 神経疾患とニューロトランスミッター. *臨床神経学* 36 (12) : 1322 - 1323, 1996.
 - 瀬川昌也 : 瀬川病 (神経系疾患と臨床検査 I . 生化学・遺伝子). *臨床検査* 1997 ; 41 (11) : 1250 - 1256.
 - Nomura Y, Uetake K, Yukishita S, Hagiwara H, Tanaka T, Tanaka R, Hachimori K, Nishiyama N, Segawa M : Dystonias responding to levodopa and failure in bipterin metabolism. *Adv Neurol* 1998 ; 78 (Fahn S, Marsden DC, DeLong M, eds. *Dystonia 3 : Advances in Neurology* 78. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia) : 253-266.
 - Segawa M, Nomura Y : Pathophysiology of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation —Its characteristics in contrast to other dopa-responsive disorders. In : Fisher A, Hanin I, Yoshida M, eds. *Advances in behavioral biology, vol.49, Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases.* Plenum Press, New York. 1998 ; pp.363-370.
 - Segawa M : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuations. In : Panteliadis CP, Darras BT, eds. *ENCYCLOPAEDIA OF PAEDIATRIC NEUROLOGY : Theory and Practice, Second Edition.* Thieme, Thessaloniki (Greece). 1999 ; pp.737-750.
 - Inagaki H, Ohye T, Suzuki T, Segawa M, Nomura Y, Nagatsu T, Ichinose H : Decrease in GTP cyclohydrolase I gene expression caused by inactivation of one allele in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 260 (3) : 747-751.
 - Segawa M : Development of the nigrostriatal dopamine neuron and the pathways in the basal ganglia. *Brain Dev* 2000 ; 22 Suppl 1 : S1-4.
 - Nishiyama N, Yukishita S, Hagiwara H, Kakimoto S, Nomura Y, Segawa M : Gene mutation in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD), strictly defined dopa-responsive dystonia. *Brain Dev* 2000 ; 22 Suppl 1 : S102-106.
 - Segawa M : Progress in Segawa's Disease. In : Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, eds. *Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease.* Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. 2002 ; pp.353-359.
 - 瀬川昌也 : 瀬川病 (優性遺伝性 GTP シクロヒドロラーゼ欠乏症) の病態. *脳の科学* 2002 ; 24 (9) : 833 -

- Segawa M, Hoshino K, Hachimori K, Nishiyama N, Nomura Y : A single gene for dystonia involves both or either of the two striatal pathways. In : Louise FB Nicholson, Richard LM Faull, eds. The Basal Ganglia VII, Advances in behavioral biology, Vol 52. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. 2002 ; pp.155-163.
- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N : Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003 ; 54 Suppl 6 : S32-45.
- 瀬川昌也 : 瀬川病. In : 日本小児神経学会教育委員会編. 小児神経学の進歩(第32集). 診断と治療社, 東京. 2003 ; pp.106 - 119.
- Segawa M, Nomura Y, Yukishita S, Nishiyama N, Yokochi M : Is phenotypic variation of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation/dopa-responsive dystonia (HPD/DRD) caused by the difference of the locus of mutation on the GTP cyclohydrolase 1 (GCH-1) gene? *Adv Neurol* 2004 ; 94 (Fahn S, Hallett M, DeLong MR eds. *Dystonia* 4. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA) : 217-223.
- 瀬川昌也, 野村芳子 : 瀬川病 (優性遺伝性 GTP シクロヒドロラーゼ I 欠損症). *脳の科学* 2004 ; 2004 年増刊号 ; 269 - 274.
- Segawa M : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuations autosomal dominant GTP cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). In : Panteliadis CP, Korinthenberg R, eds. *Pediatric Neurology, Theory and Practice*. Thieme, Thessaloniki (Greece). 2005 ; pp.509-522.
- 瀬川昌也 : 原著を探る 瀬川病. *Clinical Neuroscience* 2006 ; 24 (1) : 114 - 115.
- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N : Dopa-Responsive Dystonia. In : Stacy MA, ed. *Handbook of Dystonia*. Series : Neurological Disease and Therapy. Informa Healthcare, USA, New York. 2006 ; pp.219-243.
- 瀬川昌也 : 瀬川病 (わが国の小児科医・研究者によって新たに提唱・発見された疾患, 原因の究明された疾患⑦). *小児内科* 2007 ; 39 (7) : 1133 - 1140.
- 瀬川昌也 : <企画講演> 日本発、臨床から遺伝子へ 1 瀬川病. *臨床神経学* 2007 ; 47 (11) : 730 - 734.
- Hanajima R, Nomura Y, Segawa M, Ugawa Y : Intracortical inhibition of the motor cortex in Segawa disease (DYT5). *Neurology* 2007 ; 68 (13) : 1039-1044.
- 瀬川昌也 : 瀬川病 (特集: 日本人の発見した神経疾患). *BRAIN and NERVE* 2008 ; 60 (1) : 5 - 11.
- Segawa M : Autosomal Dominant GTP Cyclohydrolase I (AD GCH 1) Deficiency (Segawa Disease, Dystonia 5; DYT 5). *Chang Gung Med J* 2009 ; 32 (1) : 1-11.

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会議

第 1 回 新宅班会議

◎日 時：平成 21 年 7 月 20 日（月）11：30～15：30

◎会 場：ホテルラフォーレ新大阪（会議室：ヨーク）

11：30～

- 1) 開会挨拶 新宅 治夫（大阪市立大学）

11：40～

- 2) PND の概要（AADC、SSADH、TH を含む） 新宅 治夫（大阪市立大学）
• BH4 欠損症と神経伝達物質病について

12：00～ 〈昼 食〉

- 3) 班員の自己紹介

瀬川 昌也（瀬川クリニック）：診断基準作成（瀬川病・TH 欠損症）
加藤 光広（山形大学小児科）：疫学調査（東北地区）、遺伝子解析（AADC）
斉藤 伸治（北海道大学小児科）：疫学調査（北海道地区）、診断基準作成（神経症状）
浜野晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）：疫学調査（関東地区）、診断基準作成（画像）
久保田雅也（国立成育医療センター神経内科）：疫学調査（関東地区）
遠山 潤（国立西新潟中央病院）：疫学調査（中部地区）、診断基準作成（てんかんの鑑別）
夏目 淳（名古屋大学小児科）：疫学調査（中部地区）、診断基準作成（画像）SSADH
服部 英司（大阪市立大学小児科）：疫学調査（近畿地区）、診断基準作成（脳波）
前垣 義弘（鳥取大学脳神経小児科）：疫学調査（中国・四国地区）、診断基準作成（脳波）
松石豊次郎（久留米大学小児科）：疫学調査（九州地区）、診断基準作成（神経症状）
井手 秀平（都立東部療育センター）：診断基準作成（重症心身障害との鑑別）
伊藤 康（東京女子医大小児科）：疫学調査（関東地区）

12：45～

- 4) 講演と討論

- 瀬川病について（TH 欠損症を含む） 瀬川 昌也（瀬川クリニック）
• ADCC 欠損症の臨床と病態について 井手 秀平（都立東部療育センター）
• SSADH 欠損症の臨床と病態について 夏目 淳（名古屋大学小児科）

13：30～

- 5) 疫学調査

- 瀬川病の実態調査
• ADCC 欠損症
• その他の神経伝達物質病

14:00～

6) スクリーニングと診断プロセスの作成

- 瀬川病の診断プロトコルの作成
- AADC 欠損症の診断プロトコルの作成
- その他の神経伝達物質病の診断プロトコルの作成

14:30～

7) 総合討論

- ドーパ反応性ジストニア (DRD) 患者における基底核変化の有無：画像的検索
- 臨床症状から基底核機能を調査する。
- 臨床への還元

15:00～

8) 21 年度年間スケジュール

- 21 年 9 月 アンケート開始
- 11 月 第 2 回班会議 (中間報告)
- 22 年 1 月 第 3 回研究会議 (最終報告)
- 2 月 報告書作成

- 事務局の紹介

15:30 閉会

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会議

第 2 回 新宅班会議

◎日 時：平成 21 年 11 月 15 日（日）11：30～15：30

◎会 場：大阪市立大学医学部学舎（18 階会議室）

11：30～

1) 開会挨拶 新宅 治夫（大阪市立大学）

11：40～

2) PND 研究班の研究概要と 1 次調査の結果報告 新宅 治夫（大阪市立大学）
瀬川病とその他の神経伝達物質病についての実態調査結果

12：00～ 〈昼 食〉

3) 班員の自己紹介と患者家族会の紹介

瀬川 昌也（瀬川クリニック）：疾患の概要（瀬川病・TH 欠損症）

加藤 光広（山形大学小児科）：疫学調査（東北地区）

斉藤 伸治（北海道大学小児科）：疫学調査（北海道地区）

浜野晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）：疫学調査（関東地区 1）

井手 秀平（都立東部療育センター）：疫学調査（関東地区 2）、診断基準作成（AADC 欠損症）

久保田雅也（国立成育医療センター神経内科）：疫学調査（関東地区 4）

遠山 潤（国立西新潟中央病院）：疫学調査（中部地区）

夏目 淳（名古屋大学小児科）：疫学調査（中部地区）、疾患の概要（SSADH 欠損症）

服部 英司（大阪市立大学小児科）：疫学調査（近畿地区）

前垣 義弘（鳥取大学脳神経小児科）：疫学調査（中国・四国地区）、診断基準作成（非ケトン性高グリシン血症）

松石豊次郎（久留米大学小児科）：疫学調査（九州地区）

山田 章子（小児神経伝達物質病家族会）

伊藤 康（東京女子医大小児科）：疫学調査（関東地区 3）欠席

野村 芳子（瀬川クリニック）：診断基準の作成

藤岡 弘季（大阪市保健所）

佐久間 悟（西宮市立中央病院）

12：50～

4) 疾患の概要 — 2 次調査と診断プロセスの作成に向けて —

- 瀬川病について（TH 欠損症を含む） 瀬川 昌也（瀬川クリニック）
- ADCC 欠損症の臨床と病態について 井手 秀平（都立東部療育センター）
- SSADH 欠損症の臨床と病態について 夏目 淳（名古屋大学小児科）
- 家族会の要望 山田 章子（小児神経伝達物質病家族会）

13:30～

5) 討 論

- 瀬川病の診断プロトコルの作成
- AADC 欠損症の診断プロトコルの作成
- SSADH 欠損症の診断プロトコルの作成
- その他の神経伝達物質病の診断プロトコルの作成
- PND 患者の不随意運動の記録と診断力を向上させるための教材作成について

14:30～

6) 本研究班における平成 22 年度以降の研究テーマについて

- 対象疾患の継続調査 —長期フォローアップシステムの作成—
- 対象疾患の拡張 —PND の新しい疾患—
- モノアミン分解に関連する疾患、グリシン代謝に関連する疾患、 γ -Amino Butyric Acid (GABA) 代謝に関連する疾患、銅代謝異常症

14:45～

7) 総合討論

15:00～

8) 21 年度年間スケジュール

- 21 年 9 月 アンケート開始
- 11 月 第 2 回班会議 (中間報告)
- 22 年 1 月 第 3 回研究班会議 (最終報告)
- 2 月 報告書作成

- 事務局から連絡事項

15:30 閉 会

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会議

第 3 回 新宅班会議

◎日 時：平成 22 年 1 月 24 日（日）11：30～15：30

◎会 場：大阪市立大学医学部学舎（18 階会議室）

11：30～

1) 開会挨拶 新宅 治夫（大阪市立大学）

11：40～

2) 総括研究報告

「PND 研究班の研究概要と全国調査の結果」 新宅 治夫（大阪市立大学）

瀬川病とその他の神経伝達物質病についての実態調査結果

12：00～ 〈昼 食〉

3) 分担研究者、研究協力者、患者家族会の紹介

- 瀬川 昌也（瀬川クリニック）：疾患の概要（瀬川病）
- 加藤 光広（山形大学小児科）：疫学調査（東北地区）、AADC 欠損症
- 斉藤 伸治（北海道大学小児科）：疫学調査（北海道地区）、瀬川病
- 浜野晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）：疫学調査（関東地区 1）、瀬川病
- 井手 秀平（都立東部療育センター）：疫学調査（関東地区 2）、AADC 欠損症
- 久保田雅也（国立成育医療センター神経内科）：疫学調査（関東地区 3）、SSADH 欠損症
- 遠山 潤（国立西新潟中央病院）：疫学調査（中部地区）、SR 欠損症
- 夏目 淳（名古屋大学小児科）：疫学調査（中部地区）、SSADH 欠損症
- 服部 英司（大阪市立大学小児科）：疫学調査（近畿地区）、一次調査
- 前垣 義弘（鳥取大学脳神経小児科）：疫学調査（中国・四国地区）、TH 欠損症
- 松石豊次郎（久留米大学小児科）：疫学調査（九州地区）、非ケトン性高グリシン血症
- 伊藤 康（東京女子医大小児科）：疫学調査（関東地区 4）
- 野村 芳子（瀬川クリニック）：診断基準の作成
- 藤岡 弘季（大阪市保健所）：瀬川病
- 山田 章子（神経伝達物質病親の会）：AADC 欠損症

12：50～

4) 家族会の要望 山田 章子（小児神経伝達物質病家族会）

13：00～

5) 分担研究報告

- 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）：大阪市立大学小児科 服部 英司
- 小児神経伝達物質病における全国調査結果（二次調査）：北海道大学小児科 斉藤 伸治
- 小児神経伝達物質病の病像
- 瀬川病の病態生理について：瀬川小児神経学クリニック 瀬川 昌也

- 瀬川病の臨床像について：埼玉県立小児医療センター神経科 浜野晋一郎
- AADC 欠損症の臨床像と病態生理について：山形大学小児科 加藤 光広
- SSADH 欠損症の臨床像と病態生理について：名古屋大学小児科 夏目 淳
- 非ケトン性高グリシン血症の臨床像と病態生理について：久留米大学小児科 松石豊次郎
- TH 欠損症の臨床像と病態生理について：鳥取大学小児科 前垣 義弘
- SR 欠損症の臨床像と病態生理について：国立西新潟中央病院 遠山 潤

14:00～

6) 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—
大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 新宅 治夫
- 瀬川病の新たな検査法の開発について —血中ネオプテリン濃度の測定の試み—
大阪市保健所 藤岡 弘季
- AADC 欠損症の遺伝子解析 山形大学小児科 加藤 光広
- 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—
都立東部療育センター 井手 秀平

小児神経伝達物質病の診断基準の作成

- 1) 瀬川病の診断基準について 瀬川小児神経学クリニック 野村 芳子
- 2) AADC 欠損症の診断基準について 山形大学小児科 加藤 光広
- 3) SSADH 欠損症の診断基準について 国立成育医療センター小児科 久保田雅也

15:00～

7) 総合討論

15:30 閉会

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（新宅班）

第 2 回班会議 議事録（案）

◎日 時：平成 21 年 11 月 15 日（日）11：30～15：30

◎会 場：大阪市立大学医学部学舎（18 階会議室）

◎出席者：新宅治夫、瀬川昌也、加藤光広、斉藤伸治、浜野晋一郎、久保田雅也、遠山 潤、夏目 淳、
服部英司、前垣義弘、松石豊次郎、井手秀平、野村芳子、藤岡弘季、佐久間悟、山田章子、
楠根佐緒里（敬称省略）

1) 一次調査の結果報告（新宅）

回答施設 966 施設、回収率 60.1%、結果概要は資料のとおり。

- ❖回収率は、小児科＞神経内科、一般病院＞重心・療育施設の傾向があったが目標回収率は達成した。
- ❖一次調査において、「その他の不随意運動患者」の回答施設には、1.5 次調査を実施。
生化学検査の依頼が数件寄せられているとの報告があった。

2) 家族会現状報告及び今後の要望について（山田）

今後の課題は下記のとおり。

- ・患者の発掘・全国の医師への周知、啓発・先天代謝異常の患者会との共同活動
- ・疾患の基礎研究

3) 各疾患診断基準等の説明（瀬川、井手、夏目、松石）

二次調査について討議し、下記事項を決定した。

- ❖今年度の調査は、TH 欠損症、AADC 欠損症、SR 欠損症、瀬川病、SSADH 欠損症に限定する。その他の疾患は、来年度調査予定とした。そのうちグリシン代謝障害については、一次調査で回答があったため、二次調査に関しては実施することと決定した。
- ❖二次調査票について下記のとおり修正する。修正案は各研究分担者にメールで確認、決定する。
 - ・患者氏名（イニシャル）の記入は、姓・名の順で記載方法を統一
 - ・重複している患者を把握するため、最終受診日、身長、出身地の記載欄を追加
 - ・教材ビデオ作成のためのビデオ撮影希望の有無記載欄を追加

4) PND 患者の不随意運動の記録と診断力を向上させるための教材作成について

- ❖多くの医師に理解を深めてもらうため、特徴的な不随意運動症状の画像を記録することが重要であり、そのため二次調査対象施設に撮影協力を依頼することとする。
- ❖ビデオ撮影許可のあった施設に撮影機材一式を送り、撮影後返送してもらう方法をとる予定であるが、経費、時間、労務量等を勘案し、検討の上、実施することとする。

5) 平成 22 年度以降の研究について

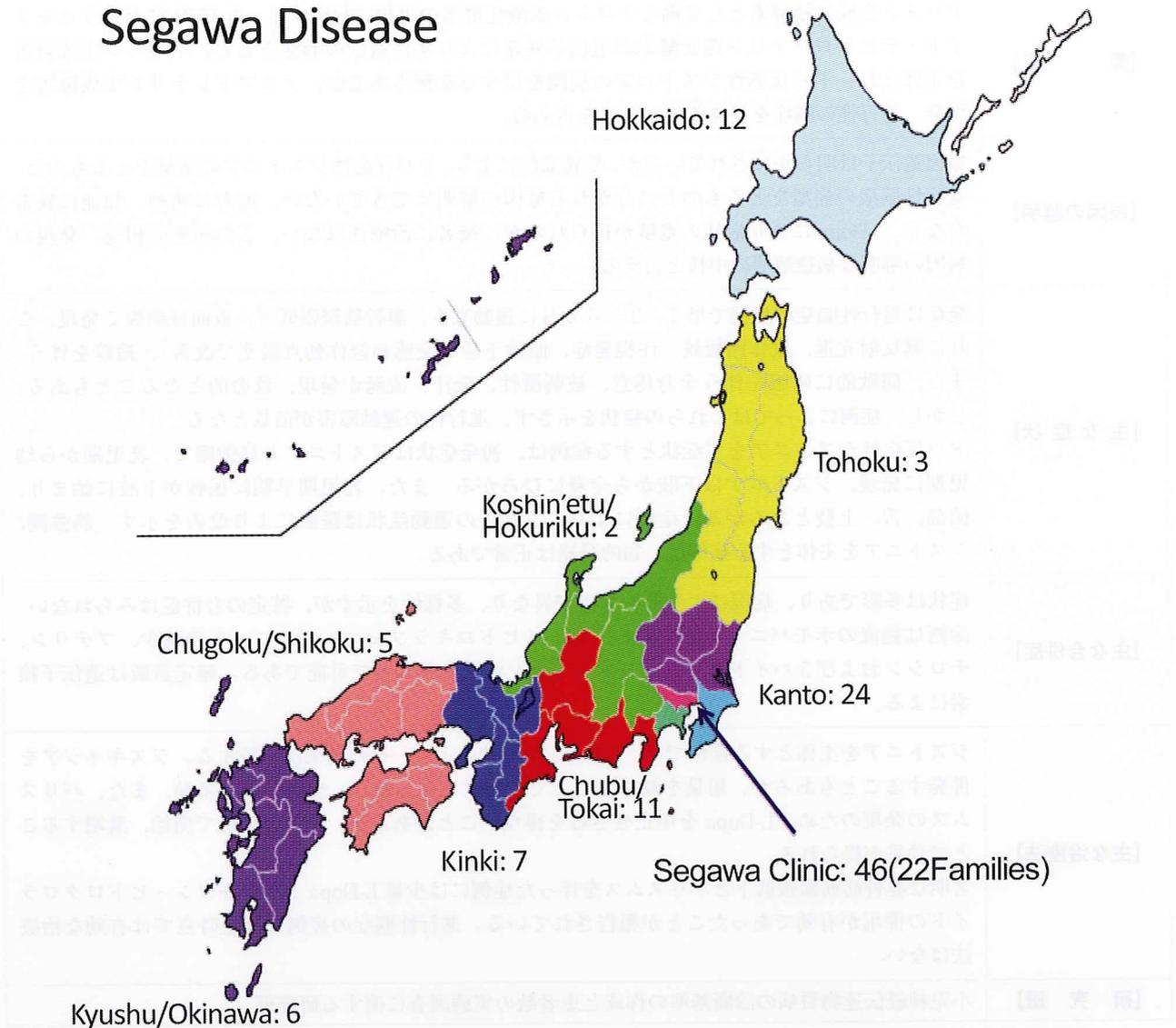
- ❖今年度対象疾患については、基礎研究も視野に入れながらさらに調査を進めることとする。
- ❖対象疾患の拡張については、下記疾患への拡張を目標とすることとする。
 - ・グリシン代謝障害・銅代謝の異常によるカテコラミン合成障害

6) 次回班会議予定

平成 22 年 1 月 24 日（日）大阪市立大学医学部学舎（18 階会議室）

【疾患名】	瀬川病
【患者数】	70～80名
【概要】	14q22.1-22.2に存在するGTPシクロヒドロラーゼ遺伝子異常に起因する常染色体優性遺伝性疾患、黒質線条体ドーパミン神経系終末部のドーパミン欠乏による固縮型筋緊張異常によるジストニア姿勢およびジストニア運動を主症状とする。典型例は10歳以下に発症、女性優位の性差を有する（男：女＝1：4）。ジストニア、とくに小児期の姿勢ジストニアは著明な日内変動を呈する。
【原因の解明】	発達早期に活性化するプテリジン代謝の律速酵素GTPシクロヒドロラーゼ1の遺伝子異常による活性低下に起因する。黒質線条体終末部チロシン水酸化酵素（TH）活性低下がドーパミン低下の主因となる。この活性に進行性低下は示さないが、幼児期早期に高活性を示し、年齢とともに指数関数的に低下、思春期以後、定常状態となる。この経年齢変化に伴い、臨床症状は年齢依存性に増悪するが、20歳代後半には固定する。しかし、遺伝子変異部位により、線条体へ投射するドーパミン神経系の終末部のTH活性が低下する病型（姿勢ジストニア型）と視床下核へ投射する終末部のTH活性が低下する病型（動作ジストニア型）がある。 同様のドーパミン欠乏はプテリジン代謝に関連する酵素の欠乏症でも認められるが、動作ジストニア型を示すのは、セビアプテリン還元酵素欠乏症のみである。これらの酵素異常は、ドーパミン刺激伝達障害を来すが、形態的变化は起こさず、中枢神経系の異常をもたらさない。また、大脳基底核下性出力路を介し、脚橋被蓋核を抑制することはない。黒質緻密部のドーパミン欠損を起こすことはなく、パーキンソン病の病態は呈さない。本研究ではプテリジン代謝異常およびチロシン水酸化酵素異常が発達早期に終末部のドーパミンを活性化し、刺激伝達のみを活性化するのか、2つの病型を発現させるのか、経年齢変化を示すのかを解明する。
【主な症状】	姿勢ジストニア型と動作ジストニア型の2型に分けられ、姿勢ジストニア型は、多くは6歳頃、一側下肢内反尖足で発症、15歳頃までに全肢にひろがり、20歳頃まで筋強剛が進行するが、その後、進行は緩やかになり、30歳以後は定常状態となる。10歳頃から姿勢振戦が認められる。動作ジストニア型は、これに加え、8歳以後、上肢のジストニア運動、頸部後屈、oculogyric crisisが発現、思春期以後、主に成人年齢で斜頸、書痙を併発する。 この病型には運動誘発性ジストニア、むずむず足症候群を呈する症例もある。さらに、成人年齢で斜頸、書痙、または、パーキンソン病様症状で発症する症例がある。しかし、これは真性のパーキンソン病とは異なり、大脳基底核GABA系出力系の活性低下に起因する高活性型病態を有する。さらに、これらの症例にはすでに発達過程の終わった線条体へ投射するニューロン終末部ドーパミン低下に起因する全身性ジストニア姿勢はみられない。この年齢依存性の発現の機序と神経系の発達における意義も研究の1つとなる。
【主な合併症】	終末部のドーパミン欠乏症は、精神発達障害、精神運動障害、痙攣など中枢神経症状を発現せず、ロコモーションも正常に保たれる。大脳の器質的病変も発現しない。しかし、動作ジストニア型では家系により鬱病を合併することがある。また、早期、主に乳児期発症例ではセロトニン欠乏を発現、自閉傾向、うつ傾向、強迫神経症、頭痛を併発する例がある。 また、筋緊張低下、ロコモーションの障害を来し、さらに、脚橋被蓋核活性低下を併発、ドーパミン欠乏も併発、思春期以後、パーキンソン病と同様の病状を呈することが知られている。プテリジン代謝障害によるセロトニン活性低下の疾病発現の機序、年齢依存性、また、ロコモーションとドーパミン神経発達の関係も研究の中に含める。
【主な治療法】	L-DOPAが著効を呈し、その効果は副作用なく永続する。しかし、動作ジストニア型では主病変が視床下核のD1受容体の異常にあるため、D2間接路に作用することにより、L-DOPAで十分な効果が得られない例がある。理論的にはD1作動薬が適剤となる。 また、セロトニン欠乏を伴う症例には、早期からの5ハイドロキシ・トリプトファン、またはテトラヒドロピオブテリンの投与が望まれる。これらの治療法の開発も試みる予定である。
【研究班】	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 ジストニアの治療法の確立・治療指針策定のための調査研究班

Distribution of Patients with Segawa Disease



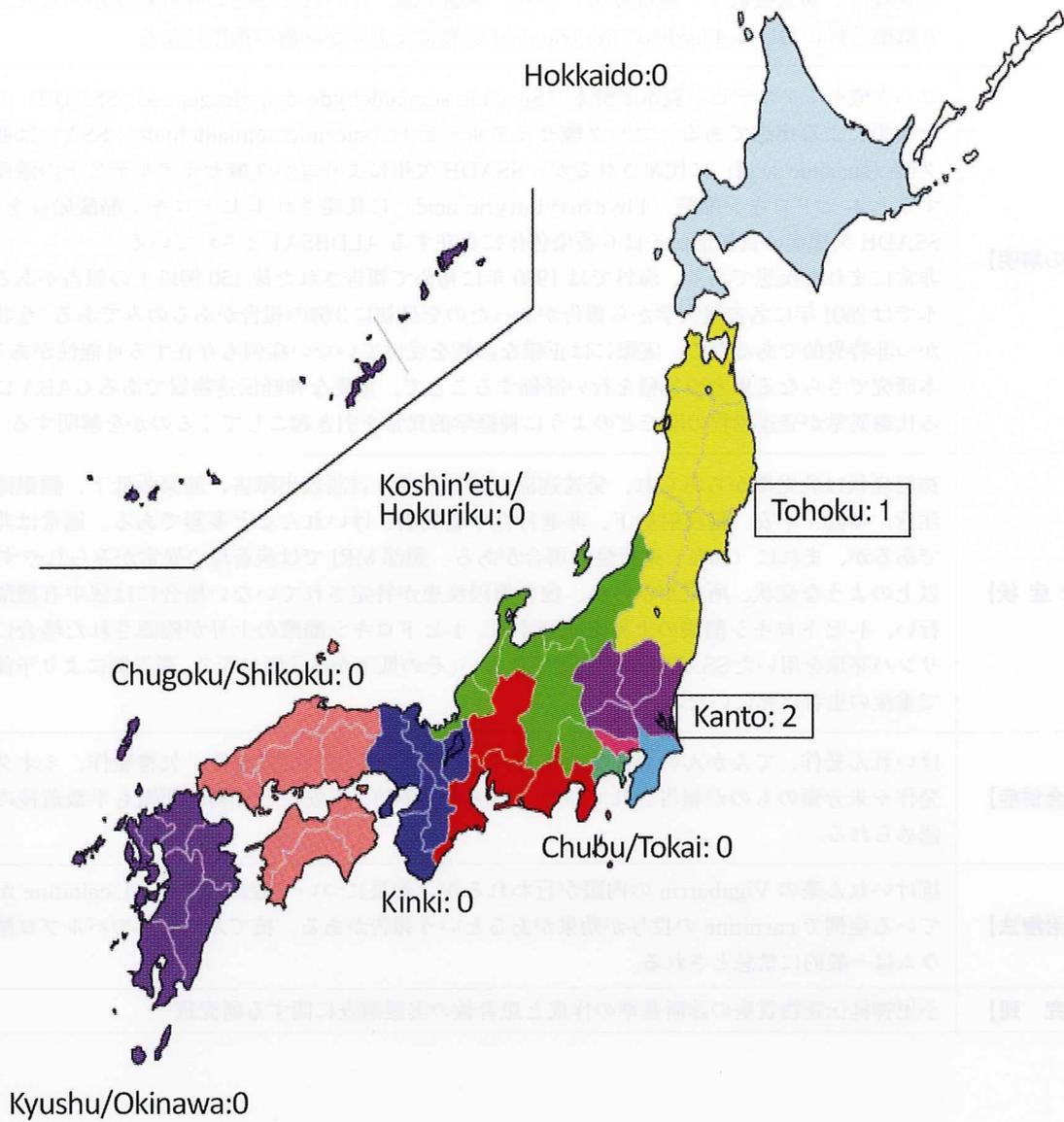
Total: 70+46 patients

【疾患名】	チロシン水酸化酵素欠損症
【患者数】	
【概要】	ドパミン生成に補酵素として働くチロシン水酸化酵素の欠損に起因する。4p15.31 に存在するキノイド・デヒドロプテリン還元酵素の遺伝子異常により劣性遺伝の形態をとる。ドパミン生成障害を主体とし、ドパ反応性ジストニアの病像を呈する症例もあるが、ノルアドレナリン生成障害を併発、進行性の脳症を呈する例が主体を占める。
【原因の解明】	原因遺伝子は明らかにされているが、変異部位により、ドパ反応性ジストニアの病型をとるものと、進行性脳症の病型をとるものとに分かれる原因の解明はできていない。前者は精神、知能に異常がなく、L-Dopa により症状の寛解が得られるが、後者に治療法はない。この病態の相違、発現の病因の解明は病態解明の中核と言える。
【主な症状】	発症は進行性脳症の症例で早く、3～6カ月に運動寡少、躯幹筋緊張低下、仮面様顔貌で発現、これに腱反射亢進、錐体路徴候、注視発症、眼瞼下垂（交感神経作動点眼薬で改善）、縮瞳を伴う。また、間歇的に嗜眠を伴う全身倦怠、被刺激性、発汗、流涎が発現、致命的となることもある。しかし、症例によってはこれらの症状を示さず、進行性の運動障害が前景となる。ドパ反応性ジストニアを主症状とする症例は、初発症状はジストニアと筋強剛で、乳児期から幼児期に発現、ジストニアは下肢から全身にひろがる。また、乳児期早期に振戦が下肢に始まり、頭部、舌、上肢とひろがる。症例により、これらの運動症状は睡眠により改善を示す。筋強剛、ジストニアを主体とする症例は、知的発達は正常である。
【主な合併症】	症状は多彩であり、症例によりその強度が異なり、多様性を示すが、特定の合併症はみられない。診断は髄液のホモバニリン酸、3メトキン-4ヒドロキシフェニルグリコールの減少、プテリン、チロシンおよび5ハイドロキシトリプトファンが正常なことで可能である。確定診断は遺伝子検索による。
【主な治療法】	ジストニアを主体とする症例では、L-Dopa が著効を示し、その効果は持続する。ジスキネジアを併発することもあるが、用量を減じることで改善する。しかし、症例により多動、また、バリズムスの発現のため、L-Dopa を中止せざるを得ないことがあるが、再度、少量で開始、漸増することで効果が得られる。著明な躯幹筋緊張低下とバリズムスを伴った症例には少量 L-Dopa とセレギリン・ヒドロクロライドの併用が有効であったことが報告されている。進行性脳症の症例には現時点では有効な治療法はない。
【研究班】	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

【疾患名】	セピアプテリン還元酵素欠損症
【患者数】	不明
【概要】	2001年、Bonafeらにより、髄液5ハイドロキシ・トリプトファン(5HIAA)とホモバニリン酸(HVA)の高度の低下、ピオプテリンとデヒドロピオプテリンの高値を示す進行性小児期発症精神・運動遅滞として初めて報告された。2005年、Nevilleらによるマルタ島の家系の検索から病像が明らかにされた。
【原因の解明】	皮膚線維芽細胞の分析により、セピアプテリン還元酵素(SPR)の不活性化が明らかにされ、2p14-p12に位置するSRR遺伝子異常が病因として解明された。
【主な症状】	Nevilleらの7例全例が乳児期の運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達の遅滞を示す。6例は2カ月から1歳の間に注視発症を、5例にジストニア、2例に頸部後屈が早期に認められた。しかし、乳児期には全例が躯幹の筋緊張低下を示した。乳児期後半から幼児期には2例で舞踏運動を認めた。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、注視発症の消失をみた症例もあった。
【主な合併症】	症例により症状の強度、眼球発症、書痙の有無が認められるが、これらは主病変の程度、ひろがり、また、年齢に起因するもので、合併症とはいえない。診断は髄液HVA、5HIAAの強度低下とピオプテリンとセピアプテリンの上昇でなされる。確定診断は遺伝子検索による。
【主な治療法】	運動症状には脱炭酸化酵素阻害剤を含むL-Dopaが著効を呈す。球症状、眼症状、振戦は完全に消失する。全例で歩行は可能となるが、歩行パターンは改善しない。これは、ロコモーションの障害の存在を示す。しかし、振戦、ジストニアは軽度であるが残り、また、症例により振戦が出現した例、治療前に振戦をみた症例ではL-Dopa後、書痙を示した例がある。しかし、L-Dopaは認知機能を改善させない。 また、2歳に筋緊張低下、軽度認知機能の低下で発症、6歳で車いす使用となり、14歳でジストニアが発現した症例では、14歳時のL-Dopaと5ハイドロキシ・トリプトファンが劇的効果を示したことが報告されている。SPR欠損からはドパミンとともにセロトニンの低下が示唆され、また、運動症状からは瀬川病 action type と類似の病変、すなわち、視床下核へ入力する黒質線条体終末部のDA欠失が予想される。 また、遺伝因子はSPR遺伝子とともにキノイド・ジヒドロプテリン還元酵素遺伝子の関与も示唆される。これらの解明が病態、治療法の解明につながる。
【研究班】	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

【疾患名】	芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症
【患者数】	3名
【概要】	芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（Aromatic L-amino acid decarboxylase；AADC）はL-ドーパをドーパミンに、5-ヒドロキシトリプトファンをセロトニンに脱炭酸化する酵素であり、神経伝達物質であるドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンの合成に必須の酵素である。その欠損症の典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、髄液中のHVAおよび5HIAAの低値など特徴的な所見で診断される。 ドーパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる。
【原因の解明】	7p12.1-p12.3に存在するAADC遺伝子異常に起因する常染色体劣勢遺伝病である。AADC活性の欠損は①髄液検査、②血漿中酵素活性にて証明される。髄液検査では、AADCの基質（L-DOPAおよび5HTP）とその代謝産物である3-o-methyldopaの髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物であるhomovanillic acid（HVA）、5-hydroxyindolacetic acid（5HIAA）は著減している。血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。 遺伝子変異は30数例の報告があり多くはミスセンス変異であるが、台湾においては単一のフレームシフト変異の集積（IVS6+4A>T）が報告されている。現在のところミスセンス変異の集積傾向は無い。L-DOPA反応性の軽症例で報告された基質結合部位でのアミノ酸置換をおこすG102S変異や軽症例のS250Fなど特徴的な変異も見つかってきている。画像検査では、ドーパミン合成障害を反映して18F-dopa PET検査で線条体への取り込みが消失する。しかし頭部MRI検査では異常は認めず、TRODAT-1 SPECT検査では線条体への結合が確認できるなど、脳の構造とくに線条体のドーパミン神経終末の構造は保たれていると考えられている。
【主な症状】	典型例では6ヶ月以内に、間歇的な眼球回転発作（oculogyric crisis）と四肢のジストニアで発症し精神運動発達は遅滞する。その他に頻度の高い症状としては、随意運動の障害、易刺激性、Ocular convergence spasm、口腔顔面ジストニア、ミオクロヌスなどがある。診察上は筋緊張は低下し、深部腱反射は亢進するがバビンスキー反射は陰性である。多くは寝たきりで発語のない状態にとどまるが、一方で筋緊張低下と眼瞼下垂を主症状とし独歩と会話が可能であった軽症例の報告もあり症状の幅は広い。脳性麻痺との鑑別が困難な場合もあり、正しく診断を受けていない症例も多いと考えられる。この点については診断基準作成など本研究の課題である。 病態としては、AADC欠損症例のFDG-PET検査でドーパミン神経の投射が多い線条体と前頭前野での糖代謝低下の所見が報告されていることから、線条体の機能不全はAADC欠損症の主な運動症状であるジストニアと随意運動の障害の原因となり、前頭前野の機能不全が精神遅滞症状をひきおこす原因の一つとなっていると考えられることができる。
【主な合併症】	突発的な発汗、鼻閉、息止め、便秘や下痢、眼瞼下垂などの自律神経症状はほぼ全例で合併する。また低血糖による意識障害や痙攣が起こることがある。これらの症状は末梢のカテコラミン不足を反映したものである。睡眠障害の合併も多く、睡眠ホルモンであるメラトニンはセロトニンから合成されるためにメラトニンの合成が障害されているためと推測される。てんかんの合併頻度は高くないが脳波異常も伴う症例もあり、その場合はジストニアの診断が遅れることもある。 また、重症例においては症状の進行とともに嚥下困難や呼吸障害が出現し、最重症例では乳幼児期に肺炎で死亡する場合がある。またおよそ半数に、哺乳障害、低体温、低血糖などの新生児期の異常の既往を認めることも特徴の一つである
【主な治療法】	ドーパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB6などを用いた内服治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない。 そのため現在は遺伝子治療に期待がかけられている。AADC欠損症では脳の構造がたもたれていること、さらにAADC遺伝子の導入はパーキンソン病の治療として研究されている手法が流用できることが有利な点である。適切な薬剤治療やリハビリテーションの知見を蓄積しながら、遺伝子治療の実現にむけた研究を進めて行くことが必要である。
【研究班】	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

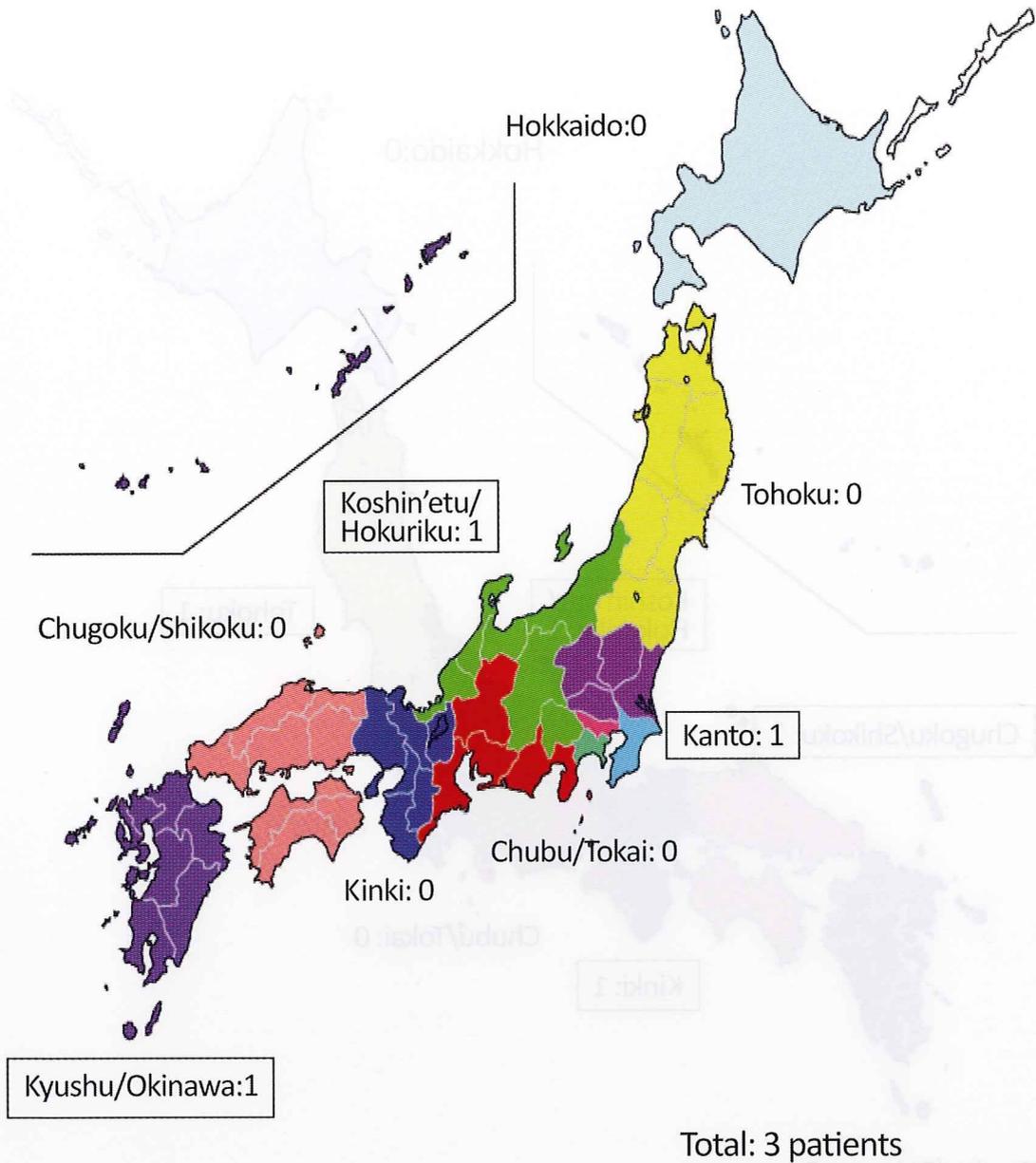
Distribution of Patients with AADC Deficiency



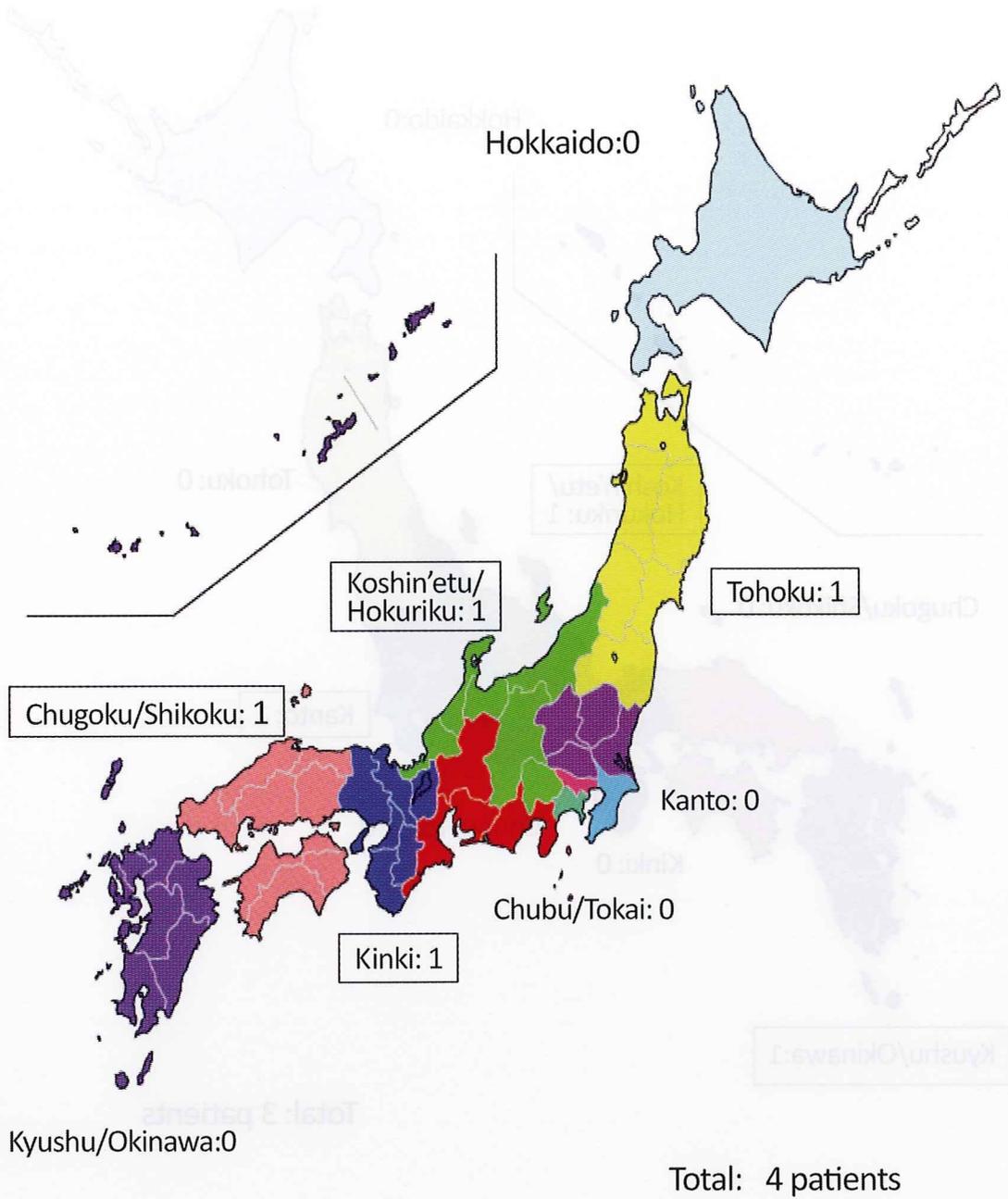
Total: 3 patients

【疾患名】	コハク酸アルデヒド脱水素 (SSADH) 欠損症
【患者数】	3名
【概要】	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、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。
【原因の解明】	コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (Succinic semialdehyde dehydrogenase : SSADH) の先天的な欠損による疾患である。コハク酸セミアルデヒド (succinic semialdehyde : SSA) は通常コハク酸 (succinic acid) に代謝されるが、SSADH 欠損によりコハク酸セミアルデヒドの濃度が上昇すると 4-ヒドロキシ酪酸 (4-hydroxybutyric acid) に代謝され 4-ヒドロキシ酪酸尿症を呈する。SSADH 欠損症の責任遺伝子は 6 番染色体に存在する ALDH5A1 とされている。 非常にまれな疾患であり、海外では 1980 年に初めて報告された後 150 例以上の報告があるが、日本では 2001 年に名古屋大学から報告があったのを最初に 3 例の報告があるのみである。症状が様々かつ非特異的であるため、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。 本研究でさらなる患者の集積を行い評価することで、重要な神経伝達物質である GABA に関連する代謝異常が発達過程の脳でどのように神経学的異常を引き起こしてくるのかを解明する。
【主な症状】	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、けいれんなど多彩である。通常は非進行性であるが、まれに (10%) 進行性の場合がある。頭部 MRI では淡蒼球の異常がみられやすい。 以上のような症状、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。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。報告例により予後は様々で重症の患者は死にいたる。
【主な合併症】	けいれん発作、てんかん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。
【主な治療法】	抗けいれん薬の Vigabatrin の内服が行われるが、効果について確証はない。L-carnitine が低下している症例で carnitine の投与が効果があるという報告がある。抗てんかん薬のバルプロ酸ナトリウムは一般的に禁忌とされる。
【研究班】	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

Distribution of Patients with SSADH Deficiency



Distribution of Patients with NKHG (non-ketotic hyperglycinemia)



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)は現在調査表を回収中である。今回は北海道大学病院小児科での二次調査対象者のまとめを示し、二次調査の傾向と問題点を考えたい。

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約半数を占めている。

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

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治療により完全に緩解することから、必ずしも十分な検討がなされていないのかもしれない。実際に、北大病院の症例でも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。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。

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DeonnaがSegawa syndromeという病名を提唱し、dopa-responsive dystonia との同一性が明らかとなり今日に至っている。その臨床像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、③L-dopaが著効し効果が持続することである。②の年齢依存性の臨床経過として具体的には、6歳前後に内反尖足で発症、10歳以降に振戦が出現、15歳までにジストニア姿勢が全肢に進展、30歳代で日内変動が消失し定常状態となる。

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。小児期発症例では腱反射が亢進し足間代を認める例が多い。Babinski徴候などの錐体路徴候は認めない。Striatal toe signとして母趾背屈を認めることがあるの

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、すくみ足は伴わずロコモーションは保持される。小脳症状、感覚障害、精神症状、知能障害は認めない。

検査所見では頭部画像検査では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。さらに、髄液neopterin、bioppterinは正常の30%以下、GTPシクロヒドロラーゼI活性は20%以下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減少、ならびに粗体動の減少とその睡眠段階別出現頻度の異常を認める。

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ズム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おり、斜頸、書痙の成人発症例、自閉性障害、うつ状態、精神遅滞を呈する症例の存在が明らかになっている。

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。