

表 2 症 状

家系	発症年齢	初発部位	ジストニア姿勢		ジストニア運動			振戦	書痙 (局所ジストニア)
			軀幹捻転	下肢/上肢	上肢	下肢	軀幹		
家系 1	祖父	22 歳		+/-					
	母	13 歳		++/-					
家系 2	発端者(男)	4 月	+++	+++ / +++	+				
家系 3	母	10 歳代							+
	発端者(女)	8 歳	++	-/+	++	+	+++	+	
家系 4	父	18 歳							+
	発端者(女)	7 歳	++		+		+++	+	
家系 5	母	10 歳						++	+
	発端者(M)*	8 歳	++	-/+	+++	±	++	+	
家系 5	父								
家系 5	発端者(男)	10 歳	+		+	+	++	+	

*左利き

大部分の症例は下肢ジストニアから始まり、数年のうちにジストニアは月または年の単位にて他の肢、体幹へ広がり、全身性ジストニアとなる傾向である。しかし、上肢で始まる症例ではその進行は一定せず、全身性に広がるのは50%とされる。頸部、頭部で始まる症例も進行は不定である。

全体としては60~70%が四肢、軀幹を含む全身性または多局所性ジストニアとなる。即ち、おおよそ65%は全身性または多局所性ジストニア、10%は節性、25%は局所性とされる。

局所性ジストニアは年長発症者で多く、上肢、特に書痙をみることが多いが、頸部、頭部のみの罹患の報告もある。DYT1にはtorticollisは稀である。Torticollisに痛みを伴うことがあるが大変稀である。また、眼瞼挙縮のみ、および変動性の一側ミオクロニック・ジストニアを呈したという報告もある^{8,9)}。

臨床像は同一家族内においても軽度の局所性ジストニアから重度の全身性ジストニアと多様である。

本症の典型的な症状はジストニア肢位、ジストニア姿勢であり、それ以外の症状としては上肢の姿勢振戦をみることもあるとされるが、次に述べるごとくわれわれは激しい不随意運動(dyskinetic movement)を呈する症例を報告している⁷⁾。

いったんジストニアが発症すると生涯続く。しかし寿命は特に短くはない。

併発症として、再発性のmajor depressionがTORIA変異の症例に報告されているが稀である。

表1にDYT1の特徴をまとめる。

姿勢ジストニアと動作ジストニア

われわれは本邦で初めてDYT1の5家系を報告し、二つの臨床型があることに注目し、また症状促進がみられたことも報告した⁷⁾。

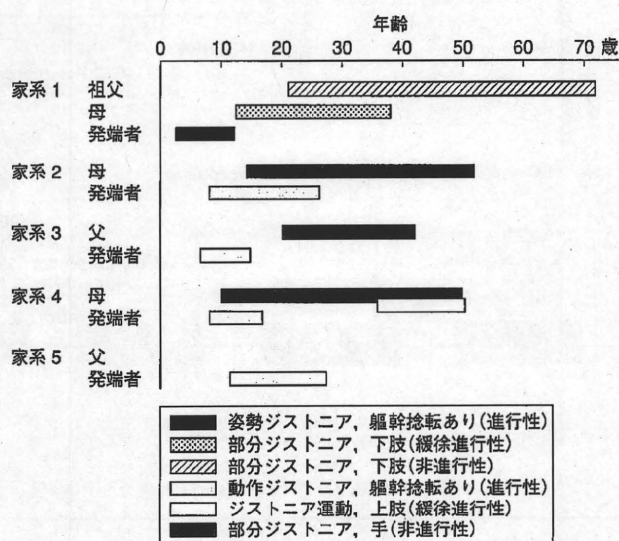


図 1 DYT1: 発症年齢と症状

われわれはDYT1遺伝子が解明されるかなり以前から優性遺伝をとるジストニアの家系を経験し、それらがAshkenazi-Jewishにみるものと同じか否か検討し、フォローしていたが、DYT1の遺伝子の解明後、これらの5家系はDYT1と診断した。その臨床像を表2、図1に示す。家系1は三代にみられ、初発症状は左下肢の姿勢ジストニアである。家系2~5は1例を除き右上肢の動作ジストニアで発症し、家系2~4では症状は二世にわたりみられたが、家系5は上の世代は非発症の保因者であった。発端者はすべて小児期発症で数年のうちに軀幹の捻転を伴い全身性へと進行、激しいジストニア性異常運動を呈した。発端者の親の世代はいずれも10歳代の発症で、家系1の発端者の祖父は20歳代で発症した。このように家系1~4には表現促進が示唆された。

家系1は姿勢ジストニアの家系であり、発端者は典型的なOppenheim's dystoniaの像を示し、上の二世は下肢



姿勢ジストニア



動作ジストニア

図 2 DYT1 の二病型(姿勢ジストニアと動作ジストニア)

表 3 早期発症捻転ジストニア(DYT1)にみる姿勢ジストニアと動作ジストニア

	姿勢ジストニア	動作ジストニア
発症年齢	<10 歳	10-15 歳
主罹患部位	下肢	上肢, 頸部
筋緊張	上昇 変動小	上昇 変動大
感覚・運動トリック	-	+
表現促進 (上世代)	+	+
治療	下肢姿勢ジストニア 淡蒼球定位術 両側淡蒼球深部刺激	書痙, 手振戦 視床(Vao)定位術

家系に規制される

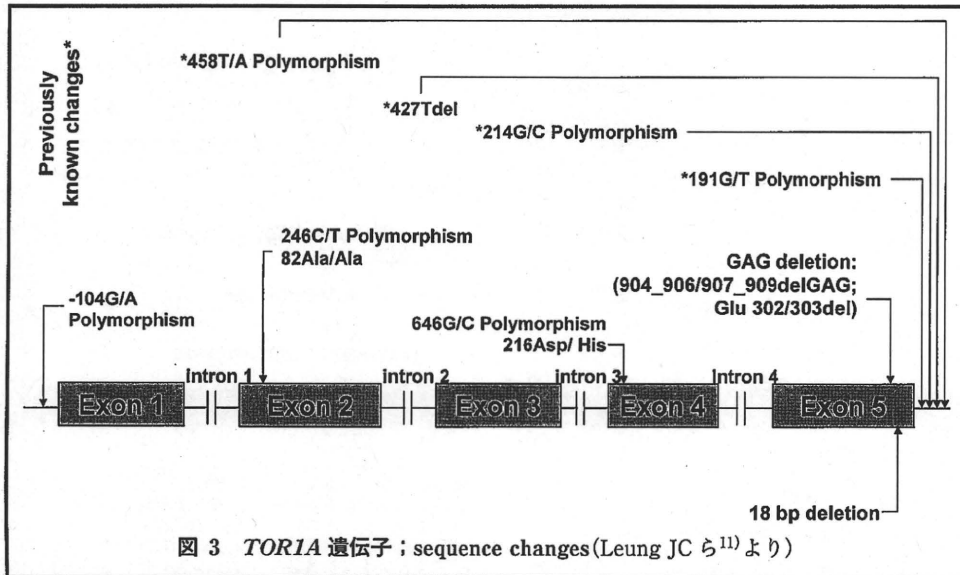


図 3 TOR1A 遺伝子; sequence changes (Leung JC ら¹¹⁾より)

種ではその 1/10 とされる。本症の遺伝子は 1989 年染色体 9q34 にマップされた²⁾。その病因遺伝子 *DYT1* (*TOR1A*) は 1997 年に解明された⁴⁾。その変異は *TOR1A* の exon 5 にある GAG の三塩基の欠失であり、*DYT1* 遺伝子の産物は torsinA である^{4,5)}。

Torsins は AAA⁺ super-family に属し、哺乳類では 4 個の torsins, 即ち, torsinA, torsinB, torp 2 A と torp 3 A が知られている^{5,10)}。

TorsinA 蛋白質は 332 個のアミノ酸からなる蛋白質で、分子量は約 37 kd である。ATP-binding domain と N-terminal リーダー配列と推定される部を有する。熱ショック蛋白質に相同性をもつ。早期発症捻転ジストニアの責任変異は torsinA の carboxy terminal の近くにあり、glutamic acid をコードするコドンの欠失 (c.904-906 delGAG) で conserved region の glutamic acid residue のペアーの一方の欠如となる。しかし、この一つのアミノ酸の欠如がいかにしてこの特定の運動障害 (*DYT1* ジストニア) を呈するかは不明である^{5,10)}。

GAG 欠失が大部分の早期発症ジストニアの病因であるが、*DYT1* 遺伝子の新しい欠失の報告もなされてきている¹¹⁾ (図 3)。

GAG 欠失が大部分の早期発症ジストニアの病因であるが、*DYT1* 遺伝子の新しい欠失の報告もなされてきている¹¹⁾ (図 3)。

病態・病因に関する研究

1. 画像

脳 CT, 通常の MRI は正常である。

¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) では患者, 保因者ともに糖の利用が大脳基底核, 小脳, 補足運動野において代謝増加をみたとの報告が

に限局した姿勢ジストニアで、母親は緩徐進行をみたが、祖父は歩行時のみに出現する一側下肢の内反尖足のみであった。家系 2~5 は動作ジストニア家系で、家系 2, 3 は上の世代は書痙、家系 4 は手の振戦であった。

即ち、DYT1 は姿勢ジストニアを示す家系(家系 1)と動作ジストニアの家系(家系 2~5)がある(図 2)。前者は下肢で始まり、発端者の発症年齢は若年であった。後者は上肢で発症、発端者の発症年齢はやや遅れた(表 3)。

われわれは瀬川病においても家系により姿勢ジストニアと動作ジストニアを示す二型があることを報告してきており、後で病態に関する考察で述べるが、前者は hypokinetic dystonia であり、後者は hyperkinetic dystonia といえる。

責任遺伝子

早期発症全身性捻転ジストニアは優性遺伝をとり、浸透率は 30~40% である。創始者現象のため Ashkenazi-Jewish に多く、その保因者頻度は 1/2,000 とされる。他の人

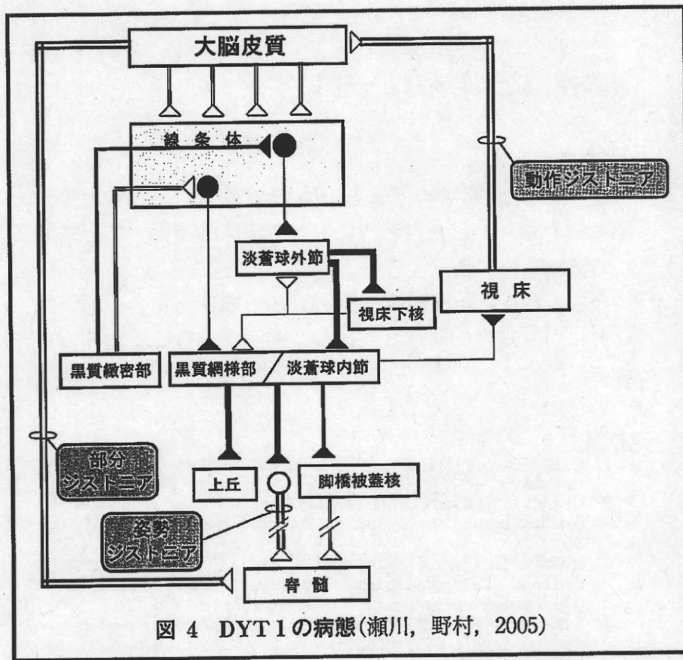


図 4 DYT1 の病態(瀬川, 野村, 2005)

ある^{12,13)}。

2. 病理

DYT1 の脳において何ら神経変性の所見はなかった, 即ち, 本症はニューロンの消失によるものでなく, 固有の神経系の機能障害によることが予測される。反応性グリオシスもみられなかった。黒質線条体における色素細胞の形態学的解析では細胞数は問題ないが神経細胞の大きさが DYT1 の脳において大であった。またドパミン細胞は密に配列していた。DYT1 の脳においてドパミンのシグナル系についての研究もあるが, これらの臨床的意義は今後の研究に待たれる¹⁴⁾。

3. TorsinA

1997 年, 本症の病因遺伝子として *DYT1* (*TOR1A*) 遺伝子とその GAG の三塩基の欠失が解明されて以降, *DYT1* 遺伝子およびその産物, torsinA の研究が進んでいる。ここではその一部を述べる¹⁰⁾。

変異 torsinA は神経発生に影響し, 発達過程における大脳基底核の神経伝達系の異常を呈することとなることが予測される^{15,16)}。

TorsinA は広く分布するが, 大脳皮質第 III, V 層, 海馬, 小脳 Purkinje 細胞, 大脳基底核の種々の細胞に特に強く発現している。Torsin は主として神経細胞にみられ, グリアには発現していない。TorsinA は細胞体内および線維に存在する。顕著なことは torsinA の messenger RNA が黒質緻密部のドパミン細胞に強く発現していることで, 神経伝達物質と異常運動との病態における意義において示唆するところといえる^{15,16)}。

DYT1, 他のジストニア, 正常脳における torsin の免疫

反応にて torsin 蛋白の発現に違いはなく, torsinA に関して培養細胞における細胞内の詳細な研究, 生化学的研究など電顕的研究などもなされてきている。

TorsinA は AAA⁺ superfamily のメンバーで, シャペロン蛋白の機能をもつ。即ち, ATP (adenosine triphosphatase) 加水分解を利用し, 標的蛋白の適切な folding, misfolded 蛋白の分解, 膜や新生された小器官の輸送を行う。Torsin の役割は細胞の質の管理に関与していることが推定される¹⁰⁾。

また, 細胞培養において変異 torsinA 蛋白の過剰発現は spheroid inclusion を形成する。この spheroid inclusion は DYT1 の剖検脳ではみられず, その意義は不明である¹⁷⁾。

4. マウスモデル

Knock-in, knock-out, knock-down マウスモデル, cellular studies より DYT1 は dominant negative による loss of function mechanism であることが示唆される。

c.904-906 delGAG 欠失の homozygous の knock-in, knock-out マウスは生下時に死亡する。形態学的には正常, migration 後のニューロンが異常な核膜を有している¹⁸⁾。

5. 自験例からの病態考察

これまで症例ごとの症状の多様性はよく知られているが, 家系間の違いについては述べられていない。われわれは前述のごとく, 家系により二つの臨床型があることを示した。即ち, 姿勢ジストニアと動作ジストニアである。動作ジストニアの発端者は激しいジストニア運動, 異常運動 (violent dyskinetic movements) を呈した。欧米の症例では, ジストニア振戦がみられることは記載されているが, このような異常運動は強調されていない。

捻転ジストニアにおいては表現促進の報告はあるが¹⁹⁾, DYT1 における表現促進を否定する報告もある。また, 母からの遺伝の場合発症が遅れるとする報告もあるが, われわれの 5 家系の症例ではその所見はみられなかった。

瀬川病においても姿勢ジストニアと動作ジストニアの家系がある²⁰⁾。瀬川病の病態の主座は黒質線条体ドパミン神経系終末部にあるが, DYT1 は大脳基底核にその病態の主座が考えられる^{7,20)}。

姿勢ジストニアでは直接路の低下が大脳基底核からの下行性の出力系を脱抑制することにより筋緊張亢進を呈する。これは hypokinetic dystonia である。一方, 動作ジストニアは間接路の低下が大脳基底核から視床への上行性の出力系を dysfacilitate する。即ち hyperkinetic dystonia を呈することになる^{7,20)} (図 4)。

Thalamotomy (視床 (Vao) 定位術) が動作ジストニアに有効であるが姿勢ジストニアは改善しなかったこともこれ

で説明できる。深部脳刺激術(DBS)の効果は線条体の出力シグナルの異常を示唆すると考えられる。

下肢から発症した姿勢ジストニアが上肢発症の動作ジストニアより早く発症することは、姿勢ジストニアが早期に発達する大脳基底核直接路を障害し、動作ジストニアはその後発達する間接路を介して出現するといえる。

診 断

優性遺伝を呈する通常小児期発症の全身性ジストニアという臨床的特徴から本症を疑い、TOR1A の遺伝子検査を行う。c.904-906 delGAG を確認することにより診断確定となる。

鑑別診断としては他の DYT, 特に最近解明された DYT 6 (THAPI 遺伝子異常による)の鑑別を要する症例がある²¹⁾。瀬川病とはその臨床的特徴およびドパ有効性において、また種々の症候性ジストニアとはそれぞれの特有の画像所見また生化学的特徴より鑑別する。

治 療

ジストニアの治療としてまず内服薬の投与がある。これらは抗コリン剤、バクロフェン、またはレボドパ、クロナゼパム、ベンゾジアゼピン、カルバマゼピン、およびドパミン枯渇剤などが合わせ使われることが多いが、大量の抗コリン剤が軽度の効果を示すとされた例があるが、あまり期待できない。

内服薬で効果がない時は、ジストニア性の筋緊張を示す筋に対してのボトックス注射、および髄腔内バクロフェンなどがある²²⁾。

近年、DBS(淡蒼球内節)の DYT 1 に対する効果が大変注目されており、著効を呈することが多い²³⁾。

われわれは DBS がなされるようになったのは以前に、前述のごとく激しいジストニア運動の治療として thalamotomy を行い(榎林博太郎先生)著効を得た⁷⁾。そのうち一例は 21 年余の経過をみているが、動作ジストニアには手術直後から効果があったが、軀幹の姿勢ジストニアはゆっくりと改善し、ほぼ完全に改善している。

理学療法は適切な計画の下、欠かせない。

合併症の治療

関節拘縮、脊椎の変形予防のための内科的療法(理学療法)は欠かせない。やむを得ない時には外科的治療の適応となることがある。

遺伝相談

DYT 1 は優性遺伝をとる。患者、または保因者の子は 50% の病因遺伝子変異を有する可能性がある。しかし、その浸透率は低く、30~40% が症状を呈する可能性がある。

遺伝相談はこれらを踏まえ行う必要がある。

む す び

DYT 1 の研究はめざましいものがある。ここにその一部を紹介した。また自験例における臨床的特徴、病態に関する考察も述べた。

今後、さらに臨床的多様性、DBS の機序とその長期予後などにつき基礎的研究と対比し、解明が進むことが期待される。

文 献

- 1) OMIM-Online Mendelian Inheritance in Man: Johns Hopkins University
- 2) Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34. *Neuron*. 1989; 2: 1427-34.
- 3) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutation in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet*. 1994; 8: 236-42.
- 4) Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet*. 1997; 17: 40-8.
- 5) Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al. The gene (DYT1) for early-onset torsion dystonia encodes a novel protein related to the Clp protease/heat shock family. *Adv Neurol*. 1998; 78: 93-105.
- 6) Bressman SB, de Leon D, Raymond D, et al. Clinical-genetic spectrum of primary dystonia. *Adv Neurol*. 1998; 78: 79-91.
- 7) Nomura Y, Ikeuchi T, Tsuji S, et al. Two types and anticipation observed in Japanese cases with early onset torsion dystonia (DYT1) — pathophysiological consideration. *Brain Develop*. 2000; 22: S92-101.
- 8) Bressman SB, de Leon D, Kramer PL, et al. Dystonia in Ashkenazi Jews: clinical characterization of a founder mutation. *Ann Neurol*. 1994; 36: 771-7.
- 9) Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol*. 2004; 94: 101-7.
- 10) Bragg DC, Slater DJ, Breakefield XO. TorsinA and early-onset torsion dystonia. *Adv Neurol*. 2004; 94: 87-93.
- 11) Leung JC, Klein C, Friedman J, et al. Novel mutation in the TOR1A (DYT1) gene in atypical early onset dystonia and polymorphisms in dystonia and early onset parkinsonism. *Neurogenetics*. 2001; 3: 133-43.
- 12) Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol*. 1998; 44: 303-12.
- 13) Eidelberg D. Abnormal brain networks in DYT1 dystonia. *Adv Neurol*. 1998; 78: 127-33.
- 14) Rostasy K, Augood SJ, Hewett JW, et al. TorsinA protein and neuropathology in early onset generalized dystonia with GAG deletion. *Neurobiol Dis*. 2003; 12: 11-24.
- 15) Oberlin SR, Konakova M, Pulst S, et al. Development and anatomic localization of torsinA. *Adv Neurol*. 2004; 94: 61-5.
- 16) Augood SJ, Hollingsworth Z, Albers DS, et al. Dopamine transmission in DYT1 dystonia. *Adv Neurol*. 2004; 94: 53-60.
- 17) Baptista MJ, O'Farrell CA, Cookson MR. Dominant torsinA mutations in cellular systems. *Adv Neurol*. 2004; 94: 73-8.
- 18) Kim CE, Perez A, Perkins G, et al. A molecular mechanism underlying the neural-specific defect in torsinA mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 9861-6.
- 19) LaBuda MC, Fletcher NA, Korczyn AD, et al. Genomic imprinting and anticipation in idiopathic torsion dystonia. *Neurology*. 1993; 43: 2040-3.
- 20) Segawa M, Nomura Y, Yukishita S, et al. Is phenotypic variation of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation/dopa-responsive dystonia (HPD/DRD) caused by the differences of the locus of mutation on the GTP cyclohydrolase I (GCH-1) gene? *Adv Neurol*. 2004; 94: 217-23.
- 21) Fuchs T, Gavarini S, Saunders R, et al. Mutations in the THAPI gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet*. 2009; 41: 286-8.
- 22) Jankovic J. Dystonia: medical therapy and botulinum toxin. *Adv Neurol*. 2004; 94: 275-86.
- 23) Lozano AM, Abosch A. Pallidal stimulation for dystonia. *Adv Neurol*. 2004; 94: 301-8.

「よくわかるパーキンソン病のすべて」

II 臨床応用編

9) Pantothenate Kinase 2 欠損症

10) Wilson 病

11) 瀬川病

瀬川小児神経学クリニック

野村芳子

9) Pantothenate Kinase 2 欠損症

1 概念

Hallervorden-Spatz syndrome(HSS)は多くの場合小児期に発症し、脳に鉄の沈着をみる稀な常染色体劣性遺伝性の神経変性疾患 (neurodegeneration with brain iron accumulation; NBIA) である¹⁾。

歴史的には Hallervorden と Spatz による 1922 年の報告に始まる²⁾。即ち、12 人の同胞の内、5 人の姉妹が講音障害、筋強剛、不随意運動、知能低下を呈し、剖検にて淡蒼球と黒質に鉄の沈着をみた症例で、その後同様の症例の報告が積み重ねられ Hallervorden-Spatz syndrome とよばれるようになった。

2001 年 HSS/NBIA の臨床症状を呈する患者の多くに pantothenate kinase 2 (PANK2) をコードする遺伝子に変異を呈することが報告さ³⁾、近年これらの患者は pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) とよばれるようになった。

2 病因

pantothenate kinase 2 (PANK2) をコードする遺伝子 *PANK2* は染色体 20p12.3-p13⁴⁾ にあり、その変異が多くの HSS/NBIA の病因である。

pantothenate kinase 2 はミトコンドリア内に存在し⁵⁾、エネルギー、脂肪酸、神経伝達物質の代謝等に重要な CoA の生合成に係る。

ヒトではパントテン酸キナーゼは他に関連蛋白 PANK1, PANK3, PANK4 をコードする 3 つの遺伝子があるが、ミトコンドリア内に局在するのは PANK2 のみである。

3 病理

特徴的な病理所見は淡蒼球と黒質網様体の鉄沈着と軸索にスフェロイドが見られることである⁶⁻⁹⁾。スフェロイドは軸索輸送の障害のため軸索が腫脹したものと考えられ、鉄の沈着の多いところに検出される。神経細胞の内部、細胞外で血管の周囲、また、ミクログリア、マクrofアージに食食されていることもある。タウ、 α -シヌクリンの蓄積を伴う Lewy body、神経原線維変化をみる場合もある¹⁰⁻¹²⁾。

4 臨床症候^{1,8,9,13)}

典型例の臨床症状は小児期早期、通常 6 歳前 (平均 3.4 歳)、に発症する。

初発症状は下肢の筋強剛、ジストニアによる歩行障害が主である。網膜変性のため視野障害を呈することもある。発達遅滞を呈することもあり、この場合運動発達遅滞が多いが、全般性の遅滞のこともある。

経過中みられる症状は、錐体外路系の症状、即ち、ジストニア、講音障害、筋強剛などで、ジストニアは常にみられ、通常早期から出現する。頭部、顔面、四肢のジストニアから全身に及ぶジストニアである。強いジストニアのために舌の損傷、骨折を生ずることもある。筋痙直、腱反射亢進、バビンスキー反応など錐体路症状を呈することもある。痙攣は稀である。知的退行は主症状の一つである。網膜色素変性は典型例の約 2/3 にみられる。網膜変性は夜盲から始まり、辺縁視野障害を呈し、盲に進行する場合がある。視神経萎縮は稀である。

経過は進行性で、その速度は発症年齢による。即ち、早期の発症は進行の速度が速い。進行するとジストニア、痙直のため歩行が不能となり、10 代半ばまでに車椅子となることが多い。進行のしかたは一定でなく、1-2 ヶ月の内に急速に進行し、その後安定することもある。

生命予後は一定しない。成人まで生存することもあり、早期の死亡もある。これは多くの場合、顔面部部のジストニアのため嚥下、食事摂取の障害から栄養状態の問題、嚥下性肺炎など合併症によることが多い。

非典型例の症状は多様である。発症年齢は多くの場合 20 歳台までであり (平均 13.6 歳)、進行は典型例に比し緩徐である。初発症状は言語障害が多い。その内容は palilalia (繰り返し単語、文節をいう)、tachylalia (急速に単語、文節をいう)、dysarthria (講音障害) などである。運動チック、音声チックを呈する例もある。衝動的、乱暴などの性格変化、鬱状態、情緒不安定などはしばしば遅い発症例にみられる。早期発症例と同様に認知障害をみることもあるがその場合軽度である。運動症状を伴う場合は、その出現は通常遅れるが、小児期から不器用であったとされることが多い。筋痙直、腱反射亢進、バビンスキー反射など錐体路症状はしばしばみられ、歩行障害を呈する。パーキンソン病を思わせるような freezing gait を呈することもある。本態性振戦に似た症状の報告もある¹⁴⁾。非典型例では網膜障害は稀であり、視神経萎縮はみない。

5 診断、鑑別診断

初めに述べた如く、HSSは当初、臨床病理学的な診断であった。従って、当初その病因は異種のものが含まれていた。その後、脳内、特に錐体外路系に鉄の沈着をみる遺伝性の神経変性疾患

(neurodegeneration with brain iron accumulation; NBIA)としての概念が出てきた。NBIAの診断基準は始め Doolingによりなされ、その後 Swaimanにより見直された。NBIAはかつてHSSとされたいくつかの異なった疾患を含んでいた。即ち、下記のものであるが、これらが鑑別診断となる。

1) 早期発症、急速な進行を呈する NBIA

10歳前に発症するもので、次のものがある。

- (1) PKANの典型例
- (2) infantile neuroaxonal dystrophy
- (3) 最近明らかにされた *PLA2G6*の変異による疾患¹⁵⁾

2) 発症の遅い、緩徐進行性の NBIA

10歳以降に発症するもので、次のものがある。

- (1) PKANの非典型例
- (2) Neuroferritinopathy; ferritinのlight chainをコードする *FTL*の変異によるもの
- (3) Aceruloplasminemia; ceruloplasminをコードする遺伝子の変異によるもの
- (4) 非典型的な neuroaxonal dystrophy; infantile neuroaxonal dystrophyより慢性の経過をとり、*PLA2G6*の変異によるもの
- (5) 本態性の NBIA

その後 PKANの特徴として次の点があげられた。

- 1) MRIの特徴的な所見が報告された。即ち、*PANK2*の変異では、T2強調画像にて淡蒼球内節に低信号の中に高信号を呈するものである。これは壊死、または浮腫による組織損傷を反映するといえる。これは‘eye-of-tiger sign’といわれ、本症に特異的である。T1強調画像では等信号となる。これに比し、non-PKAN NBIAは、多くの場合 T2強調画像にて淡蒼球は均一に低信号である。即ち、鉄の沈着を示唆する。赤核、歯状核の鉄の沈着、小脳萎縮は NBIAにはしばしばみられる所見である。
- 2) PKANには通常癲癇はみないが、non-PKAN NBIAには癲癇は顕著である。
- 3) 骨髄での sea-blue histiocytes;歴史的には HSSの特徴とされたが、PKANにはみられず、他の NBIAにみられることがある。

遺伝子検査より *PANK2*の変異が証明されれば、確定診断といえる。

鑑別疾患としては、上記した non-PKAN NBIAの他に、

典型的な PKANは、X-linked mental retardation with Dandy-Walker malformation, Alfa fucosidosis などがある。

非典型的な PKANは、Early-onset Parkinson disease(PARK2)、progressive supranuclear palsy、primary psychiatric illnesses がある。

6 治療、予後

治療は対症療法である。特に主となるのはジストニアの対症療法である。

経口投与薬として trihexyphenidyl 及び baclofen、ボトックス注射、intrathecal baclofen、定位脳手術(淡蒼球または視床をターゲットとする)などがなされてきているが、近年淡蒼球の深部脳刺激術が良い効果を呈したという報告がある^{16,17)}。

特に口、舌のジストニアに対してのサポート及び治療、重度のジストニアのために経口摂取が出来ない場合、胃瘻も検討される必要がある。

網膜の症状がある場合は盲に対するサポートも必要である。

移動に関する歩行器、車椅子等のサポート、又、社会的なサポートも必要である。

パントテン酸の大量療法、docosahexanoic acid(DHA)の可能性が検討されている。前者は残存酵素が想定される場合、*PANK2*酵素の基質であるパントテン酸を投与することである。その効果は不明である

が、副作用は知られていない。後者は、脂肪酸の合成、分解における CoA の役割において、DHA が重要であることからその効果が推測されているが、治験はなされていない。

予後は通常進行性である。

文献

- 1) Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, Gitschier J. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:33–40.
- 2) Hallervorden J. Spatz H. Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra: Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen diesen beiden Zentren. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1922; 79:254-302.
- 3) Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet.* 2001;28:345–9.
- 4) Taylor TD, Litt M, Kramer P, Pandolfo M, Angelini L, Nardocci N, Davis S, Pineda M, Hattori H, Flett PJ, Cilio MR, Bertini E, Hayflick SJ. Homozygosity mapping of Hallervorden-Spatz syndrome to chromosome 20p12.3-p13. *Nat Genet.* 1996 ;14:479-81.
- 5) Johnson MA, Kuo YM, Westaway SK, Parker SM, Ching KH, Gitschier J, Hayflick SJ. Mitochondrial localization of human PANK2 and hypotheses of secondary iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Mar;1012:282-98.
- 6) Hallervorden J. Über eine familiäre Erkrankung im extrapyramidalen System. *Dtsch Z Nervenheilkd.* 1924;81:204-10.
- 7) Koeppen AH, Dickson AC. Iron in the Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol.* 2001;25:148-55.
- 8) Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol.* 1991;48:1285–93.
- 9) Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol.* 2001;25:102–8.
- 10) Arawaka S, Saito Y, Murayama S, Mori H. Lewy body in neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 is immunoreactive for alpha-synuclein. *Neurology.* 1998 Sep;51:887-9.
- 11) Zarranz JJ, Gómez-Esteban JC, Atarés B, Lezcano E, Forcadás M. Tau-predominant-associated pathology in a sporadic late-onset Hallervorden-Spatz syndrome. *Mov Disord.* 2006 Jan;21:107-11.
- 12) Wakabayashi K, Fukushima T, Koide R, Horikawa Y, Hasegawa M, Watanabe Y, Noda T, Eguchi I, Morita T, Yoshimoto M, Iwatsubo T, Takahashi H. Juvenile-onset generalized neuroaxonal dystrophy (Hallervorden-Spatz disease) with diffuse neurofibrillary and lewy body pathology. *Acta Neuropathol.* 2000 Mar;99:331-6.
- 13) Dooling EC, Schoene WC, Richardson EP Jr. Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch Neurol.* 1974 Jan;30(1):70-83.
- 14) Yamashita S, Maeda Y, Ohmori H, Uchida Y, Hirano T, Yonemura K, Uyama E, Uchino M. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration initially presenting as postural tremor alone in a Japanese family with homozygous N245S substitutions in the pantothenate kinase gene. *J Neurol Sci.* 2004;225:129–33.
- 15) Morgan NV, Westaway SK, Morton JE et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Net Genet.* 2006;38:752-4.
- 16) Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, Digiorgio A, Coubes P. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol.* 2005;57:738–41.
- 17) Isaac C, Wright I, Bhattacharyya D, Baxter P, Rowe J. Pallidal stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration dystonia. *Arch Dis Child.* 2008;93:239–40.

1 0) Wilson 病

1 概念

Wilson 病は常染色体劣性遺伝をとる銅代謝異常症で主として肝障害、大脳基底核の変性を呈する疾患である。治療可能な疾患であり早期の診断が大切である。

19 世紀の後半、pseudosclerosis という概念が multiple sclerosis の眼症状を欠くものとして認識された。1902 年 Kayser がそのような一人の患者において角膜に緑色の色素沈着を観察した。1903 年 Fleischer も同様の角膜の緑色の環状の色素沈着に気づいた^{1,2)}。1912 年 Wilson は本症についてその臨床と病理の古典的な論文を記した³⁾。

我が国における発症頻度は 35000-45000 人に一人で、保因者は 100-120 人に一人と推定されている。

2 病因

病因遺伝子は *ATP7B* である⁴⁾。染色体 13q14.3 にあり、21 個のエクソンからなる。

ATP7B の mRNA は肝臓で強く発現している。*ATP7B* 蛋白は膜蛋白であり、肝細胞内から胆汁に銅の排泄と、活性型セルロプラスミン蛋白の合成過程において銅の供給に重要な役割をしている。

銅の代謝⁵⁾ のホメオスターシスは取り込みと排泄のバランスで銅中毒を防ぎ、銅を必要とする大切な酵素、即ち、チトクロームオキシダーゼ、リシロオキシダーゼ等重要な酵素に銅を供給している。銅は食事から取り込まれる。細胞内の移送は、細胞に取り込まれ、細胞内の配置、利用、排泄からなる。銅の吸収は胃腸管の近位部にてなされる。メタロチオネイン(MT-I, MT-II)が銅の吸収の調整に関連する。腸管内の移送と共に銅の肝への取り込みにも関与する。MT-I, MT-II とも 16 番染色体にマップされている。腸管から吸収後、銅は血漿に入り、第二銅の形でアルブミンに結合する。吸収後 2 時間以内に肝の蛋白に取り込まれる。肝では銅は胆汁に分泌され、または肝のリソゾームに MT の重合体の形で貯留され、またはアポセルロプラスミンに結合しセルロプラスミンを形成し、血中に入る。血清中の銅の 95% 以上がこの形をとる。

セルロプラスミンは α -グロブリンで 1 分子に 6 個の銅を持つ。銅の腸からの移送には関連しないが、多くの銅を持つ酵素の生成に際し、肝の銅を供給する機能をもつ。セルロプラスミンは細胞に ferritin として蓄えられている鉄を血漿中に分泌させる^{6,7)}。又、血清中のもっとも強力な抗酸化物質である。又、炎症反応を調節し、血清中の生体アミンの濃度を調節する。

セルロプラスミンは妊娠、炎症、肝硬変、悪性腫瘍、甲状腺機能亢進症、心筋梗塞などの時増え、2 ヶ月以下の乳児、鉄および銅欠乏性貧血で低下する。また、kinky hair 病でも低下する。

3 病理

歴史的には Wilson の報告の 1 年後 1913 年 hepatolenticular degeneration の肝に多量の銅が蓄積していることが Rumpel により報告された⁸⁾。また、大脳基底核にも銅の濃度が高いことが Lüthy により証明されたが⁹⁾、これらの報告は 1945 年まで注目されなかった¹⁰⁾。即ち、1945 年 Wilson 病の患者の血清、肝、脳には銅が異常に高いことが Glazebrook により報告された。1952 年、Wilson 病で ceruloplasmin が低値であることが報告された。その後長い間 Wilson 病は ceruloplasmin 障害であると考えられていたが、無セルロプラスミン血症は本症と異なり、鉄の代謝の障害を呈することが明らかとなった¹¹⁾。

銅の代謝異常は種々の臓器にその蓄積を呈する。肝は部分的な壊死を示し、壊死後の結節性の肝硬変を呈する¹²⁾。結節は様々な大きさで、線維性の組織で分けられている。一部の肝細胞は拡大し、脂肪滴、核内グリコーゲン、塊状の色素顆粒を含有する。周囲の実質に再生性の変化を伴う壊死細胞もみる。電顕では、銅は始めは細胞質内全体に広がっているが、後に病気が経過すると、銅はライソゾームの中に貯留し、破れやすくなる。銅はおそらくライソゾームの膜の脂肪の酸化を触媒し、リポフスチンの蓄積を起こす。腎臓内では尿細管上皮細胞は変性し、その細胞質に銅の蓄積をみることがある。

脳では銅は可溶性の状態で存在する。特に発症が思春期より前の場合、大脳基底核が著しい変化を示す。レンガ色の色素沈着を呈し、被核はスポンジ様変性を呈し、しばしば小さい空洞を形成する¹³⁾。顕微鏡的には神経細胞の消失、軸索変性、原形質性星状膠細胞の増殖をみる。原形質性星状膠細胞の内巨大なものはアルツハイマー細胞とよばれる。これらの細胞は Wilson 病に特異的では無い。Opalski 細胞は灰白質にみられる。これはおそらく変性した星状細胞である。約 10% の患者では大脳基底核より皮質灰白質と白質が障害される。この場合も広汎にスポンジ変性を示し、星状細胞の増殖をみる。銅は毛細管周囲と星状細胞内に蓄積し、しかし、一様に神経細胞内と基質には存在しない。脳幹、歯状核、黒質、

脳回白質には変性変化は少ない。銅は角膜にも見られる。角膜固有質に存在する。この蓄積が Kayser-Fleischer ring を形成する¹⁴⁾。黄色から緑茶色、を呈する。

4 臨床症候^{15,16)}

進行性の経過で、一時的に改善、停滞を示す。常染色体劣性遺伝をとる。従って、血族結婚の多いところに高頻度に見られる。

初発症状は小児期にしばしば肝障害でみつき、神経所見無く急速な経過をとることもある。

神経学的な症状を主症状とする場合、発症は 10-20 歳と遅れる。しかし、稀に 10 歳未満にて発症する場合もある。通常、進行は緩徐である。

初発症状は、不明瞭な話し方、嚥下障害などの球症状が多い。小児期に急速に進行するジストニアで出現することも稀ではない。即ち、ジストニア、筋強剛、高 CK 血漿を伴う発熱で発症する場合もある。軽度の精神発達遅滞や情緒障害をみることもある。しかし、癲癇、知的退行は稀である。

発症後間もなく典型的な笑った様な顔貌がみられるようになる。開口し涎をみることもある。言語はかなり障害される。本症の顕著な症状は振戦で、通常は片側から始まるが、進行と共に全身性になる。安静時にもみられるが、動作時、精神的な緊張時などに増強する。軽度で始まるが、やがて‘羽ばたき振戦’と云われる激しい振戦となる。四肢の筋強剛、関節拘縮が進行性の経過をとる。知的退行、情緒不安定などは個人差がある。パーキンソニズム、進行性の舞蹈アテトーゼ症状、片麻痺をみることもある。

Kayser-Fleischer ring は角膜内の茶色の色素が環状に出現するもので、はじめはスリットランプ検査により初めて見つかるが進行すると肉眼的にもみられるようになる。

治療がなされると神経症状発症後 1-3 年で通常肝障害で死亡する。

5 診断、鑑別診断

Wilson 病が神経症状で発症する場合、10 歳台に進行性の錐体外路症状として出現することが多い。診断は臨床的特徴に加え、検査所見を参考として行う。ATP7B 遺伝子変異の種類は多く報告されている。

検査所見は血清セロプラスミン値、血清銅の低下、尿中銅排泄量の増加である。肝機能異常、アミノ酸尿症をみる場合もある。

Kayser-Fleischer ring は本症に特異的である。小児にて神経症状があり、Kayser-Fleischer ring を欠く場合 Wilson 病は否定されともいえる。発症前の大部分の患者ではみられないが、肝症状で発症した患者の 15%にはみられる。

しかし、セロプラスミン低値は診断上必ずしも必発ではない。5-20%の患者では正常な銅蛋白を呈する。これらにつきヘテロかホモの発症前の状態かの診断は重要である。なぜならば後者の場合予防治療が推奨されている¹⁷⁾。

発症前の場合、Kayser-Fleischer ring、24 時間尿中の銅排泄の増加、肝脾腫、画像の異常をみることもあるが、全く正常のこともある。セロプラスミン値が低値で肝機能障害、銅排泄異常を呈しない時は Wilson 病のヘテロのことが多い。肝生検を行う場合、銅染色、銅関連蛋白の組織検査、銅の定量を行う。肝の銅の濃度は Wilson 病では $3.9\mu\text{mol/g dry weight}$ 以上である（正常は $0.2-0.6\mu\text{mol/g}$ ）。

MRI にて淡着球、尾状核頭部、視床に T1 強調像にて低信号、T2 強調像にて高信号となる特徴的な所見をみる。中脳、橋、小脳の異常、大脳萎縮をみることもある^{18,19)}。これらの MRI 所見は必ずしも臨床所見と平行しない。

6 治療、予後

Wilson 病は症状の有無にかかわらず治療を要する。まず、銅を中毒量の銅を取り除くことである。その後その再蓄積を防ぐことを維持することである。しかし、Wilson 病の銅代謝異常を正常化する治療法の確立はまだ成されていない。

基本は銅をキレート剤により尿中に排泄させること、亜鉛剤により銅の吸収を阻害することである²⁰⁾。又、銅の摂取を制限することも必要である。

1) まず、D-penicillamine (D-ペニシラミン) で始める。尿に銅を排泄することに役立つが時に副作用をみる。即ち、治療の初期に不可逆的な神経症状の増悪を呈することがある。それらは皮疹、胃腸障害、脱毛などである。継続中に見られる副作用は多発性神経炎、多発筋炎、腎障害などである。これらの一部はピリドキシン投与にて予防することが出来る。

これらの D-penicillamine による副作用の可能性のため、ammonium tetrathiomolybdate での治療を行う場合がある。

2) Triethylene tetramine dihydrochloride (塩酸トリエンチン) も銅の排泄を促すキレート剤である。その効果は D-penicillamine より弱いが副作用の頻度は低い。

3) Zinc acetate (酢酸亜鉛) は維持療法として、また症状発現前に使用される。副作用は大変少ない。

肝障害の進行例では肝移植もなされる²¹⁾。

予後については早期からの適切な投薬治療が大切である。

症状の発現前からの投薬は症状の発症を防ぐ。治療の効果は、肝障害のみの場合、神経症状の場合、肝障害と神経症状をみる場合の順に症状消失の割合が減る。

症状が消失している患者がキレート療法を中断すると肝機能障害が急速に進行する。

このように本症の治療は早期からの適切な投薬と維持が予後を左右すると云える。

文献

- 1) Kayser B. Ueber einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Cornea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1902; 40: 22-25.
- 2) Fleischer B. Über einer der "Pseudosklerose" nahestehende bisher unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor psychische Störungen, bräunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere auch der Hornhautperipherie, Lebercirrhose). *Deutsch Z Nervenheilk* 1912; 44: 179-201.
- 3) Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-509.
- 4) Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, Romano DM, Parano E, Pavone L, Brzustowicz LM, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet.* 1993 Dec;5:344-50.
- 5) Vulpe CD, Packman S. Cellular copper transport. *Annu Rev Nutr.* 1995;15:293-322.
- 6) Davis W, Chowrimootoo GF, Seymour CA. Defective biliary copper excretion in Wilson's disease: the role of ceruloplasmin. *Eur J Clin Invest.* 1996 Oct;26(10):893-901.
- 7) Frommer DJ. Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Gut.* 1974 Feb;15(2):125-9.
- 8) Rumpel A. Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Pseudosklerose (Westphal-Strümpell). *Deutsch Z Nervenheilk* 1913; 49: 54-73.
- 9) Lüthy F. Über die hepato-lentikuläre Degeneration (Wilson-Westphal-Strümpell). *Deutsch Z Nervenheilk* 1931; 123: 101-181.
- 10) Glezebrook AJ. Wilson disease. *Edinburgh Med J,* 1945;52:83-7.
- 11) Mukhopadhyay CK, Attieh ZK, Fox PL. Role of ceruloplasmin in cellular iron uptake. *Science.* 1998 Jan 30;279(5351):714-7.
- 12) Strohmeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin pathology* 1980;73:12-24.
- 13) Richter R. The pallidal component in hepatolenticular degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1948;7:1-18.
- 14) Uzman LL, Jakus MA. The Kayser-Fleischer ring; a histochemical and electron microscope study. *Neurology.* 1957 May;7:341-55.
- 15) Arima M et al. Prognosis of Wilson's disease in childhood. *Eur J Pediatr* 1977;126:147-54.
- 16) Slovis TL, et al. The varied manifestation of Wilson's disease. *J Pediatr* 1971;78:578-84.
- 17) Walshe JM. Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease. *Lancet.* 1988 Aug 20;2(8608):435-7.
- 18) Prayer L, Wimberger D, Kramer J, Grimm G, Oder W, Imhof H. Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology.* 1990;32(3):211-4.
- 19) King AD, Walshe JM, Kendall BE, Chinn RJ, Paley MN, Wilkinson ID, Halligan S, Hall-Craggs MA. Cranial MR imaging in Wilson's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Dec;167(6):1579-84.
- 20) Brewer GJ. Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs* 1995;50:240-9.
- 21) Bax RT, Hässler A, Luck W, Hefter H, Krägeloh-Mann I, Neuhaus P, Emmrich P. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology.* 1998 Sep;51:863-5.

1 1) 瀬川病

1 概念

小児期に発症する姿勢ジストニアである。瀬川らにより 1971 年「著名な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患」として初めて報告され¹⁾、その後本症の運動障害がジストニアであることが瀬川本人により解析され、1976 年「著名な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア Hereditary Progressive Dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD)」とされた²⁾。1994 年 HPD の病因遺伝子が解明され³⁾、HPD が一疾患単位であることが明らかにされた。近年瀬川病として広く知られるところとなった⁴⁾。

註：1986 年ヨーロッパでは瀬川症候群という terminology も使われたが⁵⁾、これは劣性遺伝性のチロシン水酸化酵素異常症も含んでいた。

また、1988 年欧米の一部では Dopa responsive dystonia (DRD)ともよばれたが⁶⁾、当時臨床的に厳密に定義された DRD は HPD であった⁷⁾。

他のプテリジン異常症、小児期発症の PARK2 にみるジストニアは部分的にレボドパ反応性である。従って、瀬川症候群、DRD は瀬川病の病名としては適切ではない

2 病因

1990 年藤田と新宅による HPD の一女兒患者の髄液解析より本症の病因は GTP シクロヒドロラーゼ 1 (GCH1) 酵素の部分欠損であることが示唆され⁸⁾、次いで一瀬が GCH1 の塩基配列を解明したことから瀬川は一瀬と共同研究を行い HPD の原因遺伝子は GTP シクロヒドロラーゼ 1 をコードする *GCH1* であることが明らかにされた³⁾。以後、本症は優性遺伝性 GCH1 欠損症、または瀬川病と呼ばれるようになった。

GCH1 はテトラヒドロピオプテリン(BH₄)生成の律側酵素であり、BH₄ はドパミン(DA)およびセロトニンの生成にかかわるチロシン水酸化酵素(TH)、トリプトファン水酸化酵素(TPH)の補酵素である。

3 病理

神経病理は黒質 DA 神経細胞のメラニン色素の減少と未熟性を示唆する神経細胞の報告がある。Levy 小体様の構造が報告されているが、変性性所見、グリオシスは⁹⁾ない。

組織化学的には DA 活性は線条体(被核に比し、より尾状核で)で低下、そのグラディエントは背側に比し、より腹側優位の低下、特に尾状核でストリオゾーム部に著明な低下が認められた¹⁰⁾。これはパーキンソン病と異なる点である。ストリオゾームは発達の早期に成熟する部であり、これは瀬川病が発達早期に始まる代謝異常がその病態の基礎にあることを示すと云える。

4 臨床症候^{1,2,4,11-14)}

典型的な瀬川病は 6 歳頃一側下肢のジストニア姿勢(多くは内反尖足)で発症、15 歳位までに他肢、及び躯幹に広がる。また、ジストニア性の筋強剛が増強する。20 歳台以降は症状の進行は緩徐となり、ほぼ定常状態となる。この典型例は姿勢ジストニア型とされる。

一方、ジストニア姿勢に加えジストニア運動が加わる家系があり、これは動作ジストニア型とされる。

本症の症状は朝に消失または軽快しているが、午後から夕方になるに従い増強するという日内変動があることが特徴であるが、この日内変動は小児期には著明であるが、10 歳台中頃以降は目立たなくなる。

また、10 歳前後より 8~10Hz の姿勢時振戦が一側上肢に出現するが、以後全身に広がることもある。また、未治療の場合身長伸びが緩徐となる場合もある。

姿勢ジストニア型の経過は黒質線条体 DA ニューロン終末部の TH 活性の正常経年齢減衰性の低下(McGeer ら)の経過をたどっており、これは本症の病態は TH 活性が正常の 20%以下で経過していることで説明できる。即ち、TH 活性そのものは進行性的変化はないことが示唆される。また、日内変動は黒質線条体 DA ニューロンの黒質ではみられず、終末部にてみられることから本症は終末部(線条体)の TH 活性の減少によることを示唆するといえる。

一方、動作ジストニア型の小児発症例は典型例の如く下肢のジストニア姿勢で始まるが、8 歳頃から上肢にジストニア運動が出現し、思春期以後斜頸、書痙が出現する場合がある。動作ジストニア型には成人発症例があり、その場合、斜頸または書痙で発症、下肢、躯幹のジストニア姿勢はなく、日内変動もない。稀に高齢にてパーキンソニズムで発症する場合もあるが、パーキンソン病と異なり以後の経過は進行性でない。

臨床神経学的には筋強剛は plastic rigidity (可塑性筋強剛、鉛管様筋強剛) でなく、ジストニア性筋強剛 (伸張反射を加えることによりみられる筋緊張の亢進) である。そのため、足第一趾の背屈をみることがある (線条体趾、striatal toe)。また、長期経過例では側関節の内反尖足位が固定し、正しい診断がなされず、アキレス腱の腱延長術を受けている例もある。振戦をみる場合も多くの場合歯車様の強剛はない。深部腱反射は亢進し、時に足クロヌス (足間代) を呈する例があるが、錐体路徴候はない。この場合線条体趾とバビンスキ-反射の鑑別に注意を要する。歩行はジストニア姿勢を呈する歩行であるが、ロコモーションは保たれており、歩行不能例で、這い這いは可能である。突進現象は時にあるが、通常すくみはない。しかし、高齢発症のパーキンソニズムを呈した症例にて軽度のすくみをみた。

症状の左右差は常に存在し、姿勢ジストニア型では胸鎖乳突筋と四肢筋が交差しているが、動作ジストニア型では同側である。振戦、斜頸は四肢筋と同側である。

小脳系、感覚系、末梢神経、自律神経系、高次脳機能は正常である。

鬱症状を伴うことがあり、これはドパミン系の低下に加え、セロトニン系の低下の関与の可能性が示唆される。

5 診断、鑑別診断

診断は注意深い臨床歴と臨床所見により多くの場合可能であるが、検査所見 (特に髄液中のネオプテリン値、GCH1 遺伝子の変異の証明が役立つことがある)。

検査所見で、当初、瀬川らは終夜睡眠ポリグラフの詳細な解析からレム睡眠での筋攣縮の低下から本症の病態が黒質線条体 DA 系の終末部の TH の低下によることを示唆した¹⁵⁾。

髄液のネオプテリンとピオプテリン値の低下をみる¹⁶⁾。末梢有核球の GCH1 活性の低下の報告もあるが、現時点では測定法が大変困難である。

GCH1 は染色体 14q22.1-22.2 に連鎖し、6 つのエクソンから成り立っている。瀬川病は GCH1 のヘテロの変異をみる。変異の部位、種類は多様であり、一部の患者では phenotype-genotype の関連がある⁴⁾。

臨床的に典型例でも遺伝子異常が証明されず、髄液検査の所見も必ずしも異常を呈しない例があり、最終的には現時点では臨床的特徴による。

鑑別診断は、まず l-Dopa に反応するジストニアがあげられる¹⁷⁾。

これらには他のプテリジン代謝異常症である、劣性遺伝性 GCH1 欠損症、劣性遺伝性ピルボイド・テトラヒドロプテリン・シンターゼ (PTPS) 欠損症、劣性遺伝性セピアプテリン・リダクターゼ (SPR) 欠損症がある。

劣性遺伝性 GCH1 欠損症は乳児期早期からの運動精神発達遅滞、躯幹筋緊張低下、セロトニン欠損の症状、痙攣、発熱をみる。

劣性遺伝性 PTPS 欠損症は他に早期からの運動・精神発達遅延を呈し、筋緊張低下、痙攣を伴う。症状の日内変動を呈することもある。

劣性遺伝性 SPR 欠損症は早期からの運動・精神発達遅延、筋緊張低下を呈し、oculogyric crises を呈する。症状の日内変動もみる。

劣性遺伝性ディヒドロプテリン・リダクターゼ (DHPR) 欠損症も l-Dopa 反応性のジストニアを呈する。本症は筋緊張低下、運動精神機能低下、てんかんを伴う。

劣性遺伝性チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症も鑑別を要する。しかし、本症は発達早期からの進行性脳症の症状を呈し、筋緊張低下、運動精神機能低下、錐体路症状、眼腱下垂、oculogyric crises を呈する。症状により小児期ジストニアで発症することもある。

Deonna が l-Dopa 反応性のジストニアを瀬川症候群と云い、劣性遺伝性の HPD もあるとした。これは TH 欠損症の存在の確定以前であり、劣性遺伝性 TH 欠損症を含んでいた。

劣性遺伝性日内変動を伴う若年性パーキンソニズム (PARK2) も鑑別を要する。本症は 20-40 歳にパーキンソニズムで発症するが、日内変動を呈する下肢のジストニア姿勢で小児期 10 歳前後に発症することもあるが、その場合やや瀬川病より発症年齢は遅れることが多い。10 歳後半以降姿勢振戦を伴うパーキンソニズムに移行する。PET スキャン、MIBG 検査がパーキンソン病との鑑別に役立つことがある。

6 治療、予後

治療は l-Dopa 単剤で 20mg/kg/日、または脱炭酸化酵素阻害剤併用薬では 4-5mg/kg/日の投与にて永続的な効果を見る^{2,4,8,11,18)}。しかし、動作ジストニア型では姿勢ジストニアに比し効果が不十分なことがある⁸⁾。

通常、効果は罹病期間に拘わらず良好な効果を見る。しかし、発症後長期にわたりレボドパ治療が開始されなかった場合、開始後も軽度の内反足または外反足を残すことがある。

大量のレボドパ投与や急速な増量によりジスキネジア様運動をみることがあるが、減量、少量からの緩徐投与により良好な結果を得られる。

レボドパの効果は生涯副作用なく永続する。これは本症ではドパミン受容体の過感受性が発現していないことを示唆する。

正しい診断と適量のレボドパ投与は症状の完全な消失をもたらし、一生涯全く正常な生活を可能とする。レボドパは副作用を生ずることなく、その効果も減弱しない^{4,8,11,18}。

文献

- 1) 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 24 (5 月臨時増刊号): 667-672, 1971.
- 1) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976, 14, 215-33.
- 2) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994, 8, 236-42.
- 3) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003;54:S32-45.
- 4) Deonna T. Dopa-responsive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms - Segawa's syndrome and possible variants. *Neuropediatrics* 1986, 17, 81-5.
- 6) Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988, 50, 377-84.
- 7) Calne DB. Dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1994, 35, 381-2.
- 8) 藤田繁, 新宅治夫: 著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア (HPD : 瀬川病) の病因とプテリジン代謝異常. 市立釧路医誌 1990; 2: 64-67.
- 9) Rajput AH, Gibb WRG, Zhong XH et al. Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in one case. *Ann Neurol* 1994, 35, 396-402.
- 1 0) Hornykiewicz O. Striatal dopamine in dopa-responsive dystonia: Comparison with idiopathic Parkinson's disease and other dopamine-dependent disorders. In: Segawa M, Nomura Ym eds. *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders. Monogr Neural Sci Vol 14. Basel: Karger, 1995: 101-08.*
- 1 1) Segawa M, Nomura Y, Kase M. Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology Vol 5 (49): Extrapyrmidal Disorders. Elsevier, Amsterdam, 1986:529-39.*
- 1 2) 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 Sci Vol 14. Basel: Karger, 1995:10-24.*
- 1 3) Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 2000;22:S65-80.
- 1 4) Segawa M. Progress in Segawa's disease. In: Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, eds. *Mapping the Progress of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. New York: Kluwer Academic/Plenum, 2002: 353-9.*
- 1 5) Segawa M, Nomura Y, Tanaka S et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation: Consideration on its pathophysiology based on the characteristics of clinical and polysomnographical findings. *Adv Neurol* 1988, 50, 367-76.
- 1 6) Furukawa Y, Nishi K, Kondo T et al. CSF biopterin levels and clinical features of patients with juvenile parkinsonism. *Adv Neurol* 1993, 60, 562-7.
- 1 7) Segawa M. Dopa-responsive dystonia. In: Weiner WJ, and Tolosa E, editors, *Handbook of Clinical Neurology, Vol 100(3rdseries) Hyperkinetic Movement Disorders. Elsevier BV, 2011. P541-559.*
- 1 8) Segawa M, Nomura Y, Yamashita S, Kase M, Nishiyama N, Yukishita S, et al. Long-term effects of L-dopa on hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: Berardelli A et al., editors. *Motor disturbances II. London: Academic Press; 1990. p. 305-18.*

