

201024184A

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
新しい治療法の開発に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新宅 治夫

平成 23 (2011) 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 新しい治療法の開発に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新宅 治夫

平成 23 (2011) 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とプテリジン代謝についての検討 — 瀬川病におけるプテリジン代謝 —	15
大阪市立大学医学部 小児科 新宅 治夫	
2. 診断基準の作成（瀬川病、セピアプテリン還元酵素欠損症、チロシン水酸化酵素欠損症）	17
瀬川小児神経学クリニック 瀬川 昌也	
3. AADC 欠損症の臨床症状	22
山形大学医学部 小児科学講座 加藤 光広	
4. 不随意運動を示す 5 例の検討	24
北海道大学病院 小児科 齋藤 伸治	
5. 小児神経伝達物質病における画像診断の特徴と診断における有用性	27
埼玉県立小児医療センター 神経科 浜野 晋一郎	
6. 瀬川病女性例における月経周期に伴う症状増悪について	31
国立成育医療研究センター 神経内科 久保田 雅也	
7. 新生児マススクリーニング開始以前に発症した BH4 欠損症の臨床症状	33
西新潟中央病院 小児科 遠山 潤	
8. SSADH 欠損症の臨床	35
名古屋大学医学部 小児科 夏目 淳	
9. 診断のついていない不随意運動もしくは異常眼球運動を呈した重症心身障害児・者の ビオプテリン代謝異常についての検討	37
大阪市立大学医学部 小児科 服部 英司	
10. 新生児脳の神経伝達物質の基礎的研究	39
大阪市立大学医学部 小児科 藤岡 弘季	
11. 原因不明の運動障害症例の病因解析、特に神経伝達物質病に関する検討	41
鳥取大学医学部 脳神経小児科 前垣 義弘	
12. 九州における新規小児神経伝達物質病患者の発見に関する研究	43
久留米大学 小児科 松石 豊次郎	
13. 唾液中メラトニン濃度測定による AADC 欠損症のスクリーニング検査の可能性について	45
東京都立東部療育センター 井手 秀平	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	48
V. 研究成果の刊行物・別刷	51
VI. 平成 22 年度班会議・患者会・シンポジウム資料	203

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、胎児期や乳幼児期に神経伝達物質の異常が起こると、神経ネットワークの形成が障害され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ビオプテリン（BH4）が補酵素として関与しており、このBH4合成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。

この他のBH4欠損症やチロシン水酸化酵素欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の欠損でも不随意運動や精神症状、低緊張や眼球偏倚などの症状を来すことが知られている。

また 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欠損症などが知られている。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。本研究の目的は平成21年度に行った疫学調査に基づき、平成22～23年度中に神経伝達物質病の新たな診断法を確立し、診断基準を作成し、さらに新たな治療法を開発することである。

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。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。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、各地区の神経伝達病について調査を行う。

これまで組織的・体系的に研究されてこなかった希少疾患において、患者やその家族の自由意志に基づき個人情報の取り扱いには十分に配慮して行われる本研究の実態調査は、患者家族の不安を解消し治療に対する希望をあたえ、さらに国民の健康・福祉の向上につながるだけでなく医療に対する信頼が増し、行政および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	教 授
研究分担者	瀬 川 昌 也	瀬川小児神経学クリニック	院 長
	加 藤 光 広	山形大学医学部児科学講座	講 師
	齋 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	准教授
	服 部 英 司	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学	非常勤講師
	藤 岡 弘 季	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学	登録医
	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
	横 井 俊 明	大阪市立大学医学部附属病院	病院講師
	佐久間 悟	大阪市立大学医学部附属病院	後期研究医
	若 原 良 平	大阪市立大学大学院医学研究科	大学院
	武 田 泰 輔	大阪市立大学大学院医学研究科	大学院
	野 村 志 保	大阪市立大学大学院医学研究科	大学院
	二 宮 英 一	大阪市立大学大学院医学研究科	大学院
	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
	渡 辺 順 子	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

平成 22 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）研究報告書
研究課題：「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究」

総括研究報告

研究要旨

小児神経伝達物質病の診断基準が作成されれば、診断が難しく見過ごされていた神経伝達物質の異常による種々の希少疾患が発見され、適切な診療が行われるようになるだけでなく、希少疾患のため患者情報が少ないことによる患者家族の不安についてもある程度緩和することができることが予測される。また新しい治療法を開発することで、これまで対症療法のみを施されていた疾患も、患児の生活面への長期にわたる支障が飛躍的に改善される可能性がある。このようにこれまで組織的・体系的に研究されてこなかった希少疾患において、本研究により広く医療関係者の協力を求める患者や病態の実態調査は、患者やその家族の不安を解消し希望をあたえることで、国民の健康・福祉の向上につながるだけでなく医療に対する信頼が増し、行政および社会への貢献は計り知れないものがあると考えられる。

主任研究者

新宅 治夫（大阪市立大学 小児科・教授）

A. 研究目的

平成 21 年度の神経伝達物質病患者の全国調査に基づき、平成 22～23 年度中に診断基準の作成と新しい患者の発見、さらに治療法の開発を行うことである。本研究の特色はこれらの希少疾患を神経伝達物質病として集約し、共通の概念で病態を解明し診断基準を作成することで新しく患者を発見することが独創的である。

B. 研究方法

平成 22 年度は平成 21 年度の全国調査を基に、新しい患者の発見のための新しい診断基準の作成と病態の解明を行った。また新しい患者の発見のために、重症心身症施設で診断不明の症例について診断基準に基づくスクリーニング検査を行い、小児神経伝達物質病の鑑別診断を行った。師である。

C. 研究結果

分担研究者の瀬川昌也らは、瀬川病、セピアプテリン還元酵素欠損症、チロシン水酸化酵素欠損症の診断基準の作成を通じて、脳の発達に重要な役割を有する脳幹・中脳アミン系刺激伝達物質の生成に、発達早期に関与する代謝系の異常による刺激伝達物質の欠損がいかなる特異性を持つか、いかにすれば

感知できるかを研究した。その結果、発達期に刺激伝達には NS・DA ニューロン・5-HT ニューロン・NA ニューロン終末部とそれに続く特異的な神経回路が関与する可能性が明らかとなり、成熟脳にみる SNc 縫線核および青斑核に由来するニューロンの関与する回路とは異なるものであることが示された。

加藤光広はドーパミンとセロトニンの 2 つの神経伝達物質の産生低下により多様な神経症状をきたす難治性の疾患である AADC 欠損症の効率的な診断スクリーニング法開発のために、国際共同研究をおこなった。その結果 AADC 欠損症の一般像を明らかにし低緊張型もしくは不随意運動を伴う原因不明の脳性麻痺で、oculogyric crisis をきたす例をスクリーニングすることが効率的であることを見いだした。

齋藤伸治は小児神経伝達物質病の診断基準の作成とその妥当性を検討するために不随意運動を示す 5 症例の検討を行った。その結果原因が同定されたのは 1 例のみであり、MCT8 欠損症であった。原因不明の 4 例には髄液モノアミン代謝物の解析を行ったが、神経伝達病を積極的に示唆する結果は得られなかった。これらの結果から、小児期早期に不随意運動を示す患者の原因は多彩であり、小児神経伝達物質病を含めた体系的な解析が望ましいことが示された。

浜野晋一郎は小児神経伝達物質病における画像診断の特徴と診断における有用性について研究を行い、MRI では不随意運動に関連する基底核の異常

所見よりも、大脳白質における異常所見が重要と考えられることを示した。その結果、不随意運動、知的障害を呈し、MRIで髄鞘化遅延、髄鞘形成不全・白質変性、脳梁菲薄化など大脳白質の異常を呈している場合は、神経伝達物質病を鑑別疾患に加えるべきであると提言している。

久保田雅也は、瀬川病女性例における月経周期に伴う症状増悪について研究を行った。その結果、瀬川病女性例で月経前の症状増悪、妊娠初期の症状増悪を高率に認めるが、L-dopa増量によりほとんどの症状は軽快することを見だし、女性ホルモン、特に estradiol のドパミン代謝に対する影響が原因として想定されることを明らかにした。

遠山潤は、新生児マススクリーニング開始以前に発症したBH4欠損症の臨床症状について研究し、運動発達の遅れ以外に、ジストニア、ジスキネジア、アテトーゼ、振戦などの不随意運動、筋緊張低下、歩容異常、パーキンソンニズム症状などがみられることを明らかにした。BH4欠損症は、高Phe血症と神経伝達物質の欠乏症状による神経症状をきたす遺伝性疾患で、現在は新生児マススクリーニングで診断されるが、年長例では未診断例が存在すると推測されるため、日内変動を伴い、低緊張型もしくは不随意運動を伴う原因不明の脳性麻痺例では、BH4負荷試験、尿中プテリジン化合物分析が必要であることを提言した。

夏目淳は脳内の神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸 (GABA) に関わる先天代謝異常で、発達遅滞やてんかんなどの神経症状を呈するSSADH欠損症の臨床について研究を行った。全国調査から4例が確認され、論文報告からの1例を併せた合計5例の患者について検討し、欧米の報告と比較して日本の患者における特異的な症状はなかったが、軽症例は見逃されている可能性があることを指摘し、原因不明の発達遅滞、発達障害の患者において積極的に尿中有機酸分析を行うことが早期診断につながることを提言した。

服部英司、前垣義弘、松石豊次郎らは、診断のついていない不随意運動もしくは異常眼球運動を呈した重症心身障害児・者の小児神経伝達物質病の鑑別診断についての検討を行い、各種の医療機関および、重症心身障害施設で尿有機酸分析や血液・髄液プテリジン分析を行うことの重要性を提言した。

藤岡弘季は、新生児脳の神経伝達物質の基礎的研究として低酸素虚血による生化学的変化と興奮毒性

との関連を調べるため、NMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801が低酸素虚血に与える影響について検討した。その結果、炎症性サイトカインの発現調節とiNOSの発現調節は異なる経路であることが示唆された。

井手秀平は、唾液中メラトニン濃度測定によるAADC欠損症のスクリーニング検査の可能性について研究を行い、髄液採取の難しい重症児(者)からAADC欠損症をスクリーニングする方法として夜間唾液中メラトニン濃度測定の有効を示した。

D. 考 察

以上の研究を通じて平成22年度は新たに1名のSSADH欠損症が発見され、また数名の瀬川病患者が新規に診断されている。次年度も引きつづき新しい患者の発見に努めると共に、画像を取り入れた診断のガイドラインの作成に取り組み、より迅速に診断ができるように研究を進める予定である。また今年度は、メンケス病、BH4欠損症などについても小児神経伝達物質病として他の研究班と連携して合同シンポジウムを開催した。この合同シンポジウムでは患者家族の会の方々にも参加して頂き、また(株)タキシーズのビデオ取材も受け、希少疾患・難治性疾患の広報のために、患者会、行政、研究・医療機関、マスコミなど各方面との連携を深めることができた。

E. 結 論

今後これらの疾患についても病態の解明を進め、新しい診断法・治療法の開発を行っていく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujii C, Sato Y, Harada S, Kakee N, Gu YH, Kato T, Shintaku H, Owada M, Hirahara F, Umehashi H, Yoshino M. Attitude to extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan. *Pediatr Int.* 2010 52 (3) : 393-7.
- 2) Fujioka H, Shintaku H, Kudo S, Yamano T, Fujioka H. Plasma phenylalanine level in dopa-

responsive dystonia. *Mov Disord.* 2009 24 (15) : 2289-90.

2. 学会発表

- 1) Haruo Shintaku, Masaya Segawa, Mitsuhiko Kato, Shinji Saitoh, Shin-ichiro Hamano, Masaya Kubota, Jun Tohyama, Jun Natsume, Yoshihiro Maegaki, Toyojiro Matsuishi, Hideji Hattori, Shuhe Ide, Yasusi Itoh, Hiroki Fujioka, Yoshiko Nomura. Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter disease in Japan. The 4th World Congress on Controversies of Neurology (CONy) Barcelona, Spain, October 28-31, 2010.
- 2) Hiroki Fujioka, Haruo Shintaku, The Effects of Excitotoxicity with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Piglet Model. The 4th World Congress on Controversies in Neurology (CONy), Barcelona, Spain.
- 3) Haruo Shintaku, Teruo Kitagawa, Misao Ohwada. Long-term Follow-up of Tetrahydrobiopterin (BH4) Therapy in Patients with BH4 Deficiency in Japan. the 2010 SSIEM Annual Symposium Istanbul, Turkish, Aug 31-Sep 3 2010.
- 4) Hiroki Fujioka, Taisuke Takeda, Shiho Nomura, Eiichi Ninomiya, Chie Fujisawa, Hiroko Kodama, Haruo Shintaku Effect of disulfiram on mental status with a patient of Menkes Disease. the 2010 SSIEM Annual Symposium Istanbul, Turkish, Aug 31-Sep 3 2010.
- 5) Haruo Shintaku, Development of dopanime neurons and serotonin neurons in an aspect of neurobiochemistry. 11th International Child

Neurology Conference, Cairo, Egypt・May 2-7, 2010.

- 6) Haruo Shintaku, Masaya Segawa, Mitsuhiko Kato, Shinji Saitoh, Shin-ichiro Hamano, Masaya Kubota, Jun Tohyama, Jun Natsume, Yoshihiro Maegaki, Toyojiro Matsuishi, Hideji Hattori, Shuhe Ide, Yasusi Itoh, Hiroki Fujioka, Yoshiko Nomura. Nationwide epidemiological study of pediatric neuro-transmitter diseases in Japan (1st Report). International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD) 2010. 3. 26-28 Taipei/Taiwan.
- 7) 小児神経伝達物質病 (PND) の全国調査. 新宅治夫, 瀬川昌也, 加藤光広, 齋藤伸治, 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, 井出秀平, 藤岡弘季, 野村芳子, 伊藤康. 第52回日本小児神経学会 2010. 5. 20-22 博多.
- 8) 新宅治夫 フェニルアラニン水酸化酵素欠損症のBH4反応性の評価と診断法の検討. 第52回日本先天代謝異常学会 2010. 10. 21.
- 9) 藤岡弘季, 新宅治夫, 低酸素性虚血性脳症における興奮毒性の影響 第1回 JPM, 名古屋 2010. 7. 24.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
無し。
2. 実用新案登録
無し。
3. その他
無し。

コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損 (疾患名)

1. 概要

γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid : 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脱水素酵素 (Succinic semialdehyde dehydrogenase : SSADH) の欠損で γ -ヒドロキシ酪酸 (4-hydroxybutyric acid) 尿症をきたす。世界で150例程度の報告がある。

2. 疫学

2009年度に施行した本研究班による全国調査では患者として明らかになったのは4名であった。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する。

3. 原因

SSADHの先天的な欠損により、GABAの代謝産物であるコハク酸セミアルデヒドがコハク酸に変換されないため、 γ -ヒドロキシ酪酸が増加する。責任遺伝子は6番染色体(6q23)に存在し、常染色体劣性遺伝形式を取る。 γ -ヒドロキシ酪酸は、ヒトや動物に γ -ヒドロキシ酪酸を投与すると逆の作用が現れることセミアがあるため、本疾患の病因におけるこの物質の役割は不明である。

4. 症状

臨床症状は、通常乳児期の初期に現れ始めその症

状には軽度から中等度の発達遅滞、精神遅滞、言語表出障害、著しい筋緊張低下、睡眠障害、不注意、多動、不安腱反射低下、非進行性小脳失調、けいれんと多彩であり、通常は非進行性だが、まれに(10%)進行性の場合がある。運動失調は年齢と共に改善する場合がある。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る。

5. 合併症

眼球運動失行、舞踏病アテトーゼ、自閉症の特徴、攻撃行動などがある。

6. 治療法

治療はほとんど効果が認められていないが、GABAトランスアミナーゼの阻害剤で抗けいれん剤のビガバトリン(vigabatrin : γ -ビニル-GABA)は、一部の患者で運動失調と精神状態をある程度改善する。

7. 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

セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症 (疾患名)

1. 概要

2001年、Bonafeらにより、髄液中の5ヒドロキシ酢酸 (5HIAA) とホモバニリン酸 (HVA) の低値、ピオプテリンとジヒドロピオプテリンの高値を示す小児期発症の進行性精神・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7症例の検索から病像が明らかにされた。

2. 疫学

主に地中海周辺で患者の報告が多く、地中海地域に患者血統が存在する可能性が示唆されている。本邦での報告例はまだなく、2009年度に施行した本研究班による全国調査でも患者は見いだされなかった。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する。

3. 原因

培養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。

4. 症状

Nevilleらの報告では全例で乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示した。そのうち6例では日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、5例には初期に低緊張を伴うジストニア、2例にパーキンソン様の振戦が認められた。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舞踏運動や球麻痺症状を認めた症例もあった。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、眼球回転発作の消失をみた症例もあった。

5. 合併症

症例により症状の強度が異なり、眼球回転発作、書痙が認められるが、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。

6. 治療法

運動症状には脱炭酸酵素阻害剤を含む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、また症例によっては振戦が出現したり、治療前に振戦をみた症例ではL-Dopa投与後に書痙を示した例がある。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ヒドロキシ・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欠損ではドパミン (DA) 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。これらの解明が病態、治療法の解明につながる。

7. 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

チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症 (疾患名)

1. 概要

チロシン水酸化酵素 (TH) はチロシンをドーパミンに水酸化する酵素であり、神経伝達物質であるドーパミンなどのカテコールアミンの合成に必須の酵素である。TH 欠損症はドーパミン生成障害を主体とし、ドー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。

2. 疫学

過去に我が国にも症例報告が存在するが、2009 年度に施行した本研究班による全国調査では患者は報告されなかった。

3. 原因

11p15.5 に存在するチロシン水酸化酵素の遺伝子異常に起因する疾患で常染色体劣性の遺伝形式を取る。変異部位により、ドー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。

4. 症状

発症は進行性脳症の症例で早く、生後 3～6 カ月に運動寡少、躯幹筋緊張低下、仮面様顔貌で発症し、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。ドー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。

5. 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ヒ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。

6. 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永続する。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。症例により多動、また、バリスムスの発現のため、L-dopa を中止せざるを得ないことがある。しかし、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ス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。

7. 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

瀬川病 (疾患名)

1. 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で、黒質線条体ドパミン神経系終末部のド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。

2. 疫学

2009年度に施行した本研究班による全国調査では0.5-1.0/1,000,000の発症頻度であった。遺伝形式は不完全な浸透率を呈する常染色体優性遺伝である。

3. 原因

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で、黒質線条体ドパミン神経系終末部のドパミン欠乏による。

4. 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。

5. 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とし、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パミン神経発達の関係も研究の中に含める。

6. 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ビオプ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。

7. 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

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症 (疾患名)

1. 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。

2. 疫学

2009年度に施行した本研究班による全国調査では患者として明らかになったのは3人であった。

3. 原因

7p12.1-p12.3に存在するAADC遺伝子異常に起因する遺伝性疾患で常染色体劣性の遺伝形式を取る。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-methyl-dopa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、脳の構造とくに線状体のドパミン神経終末

の構造は保たれていると考えられている。

4. 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、ミオクローヌスなどがある。

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ることができる。

5. 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。

6. 治療法

ドパミンアゴニスト、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。そのために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。

7. 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

メンケス病 (疾患名)

1. 概要

本症は銅輸送 ATPase (ATP7A) 遺伝子異常症で、銅欠乏により重篤な中枢神経障害、結合織障害をきたす X 染色体劣性遺伝性疾患である。正常では、ATP7A は肝細胞以外の細胞のゴルジ体膜に存在し、サイトソルからゴルジ体への銅輸送および銅の細胞外分泌を司っている。本症患者では経口摂取した銅は腸管に蓄積し体内に分泌されず、重篤な銅欠乏になる。さらに脳血液関門にも銅が蓄積し、血液から神経細胞への銅輸送が障害され、神経細胞はさらに重篤な銅欠乏になる。銅欠乏により銅酵素 (チトクローム C オキシダーゼ、リシルオキシダーゼ、ドーパミンβヒドロキシダーゼなど) の活性が低下し、様々な障害をきたす。

2. 疫学

今まで実態調査はなされていない。児玉、顧らが小児慢性特定疾患事業の申請例、医学中央雑誌から検索した発表論文、メンケス病友の会会員を検討した結果では発症頻度は男児 14 万人に 1 人という結果が得られている。

3. 原因

責任遺伝子である銅輸送 ATPase (ATP7A) 遺伝子は 23 エクソンからなる全長 8kb の遺伝子で、ATP7A は 1,500 アミノ酸からなる。本症患者での ATP7A 遺伝子変異は非常に多彩で、患者により異なる。臨床及び生化学的検査で本症と診断された患者の数%では、全エクソンの塩基配列を調べても変異が同定されない。ATP7A 遺伝子のプロモーター領域や未知のプロモーター因子の変異などが想定されるがまだ解明されていない。

4. 症状

生後 3 カ月頃より低体温、痙攣、発達遅延、体重増加不良、硬膜下出血などで発症する。痙攣は難治性で、退行現象をきたし、全くの寝たきり状態になる。骨粗鬆症が進行し、骨折を起こしやすい。結合織異常による血管壁障害で、血管蛇行や頭蓋内・内臓出血でしばしば致命的になる。巨大膀胱憩室が発症し、憩室破裂により致命的になる場合もある。これらの致命的障害で、多くの本症患者は幼児期に死亡する。

5. 合併症

尿路感染を繰り返す。呼吸器障害が強く肺炎を合併しやすくしばしば致命的になる。血管蛇行により血管壁が脆く、硬膜下出血や膀胱出血などを合併することが多い。骨粗鬆症により骨折を起こしやすい。

6. 治療法

現在、ヒスチジン銅による皮下注射が行われているが、治療開始が生後 3 カ月以降の神経症状が発症してからでは、神経障害に対して全く効果がない。しかし、脳血液関門の病態が未熟な新生児期に銅の皮下注射を開始すれば神経障害は予防できるとされており、発症前の早期診断法が待たれている。しかし結合織異常はヒスチジン銅皮下注射でも予防・改善できない。新規治療法の開発が切望されている。

7. 研究班

Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班

Ⅲ. 分担研究報告

平成 22 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）研究報告書

研究課題：「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究」

1. 小児神経伝達物質病とプテリジン代謝についての検討

— 瀬川病におけるプテリジン代謝 —

研究要旨

今回の結果からは瀬川病（SD）の発症頻度は欧米の報告と同程度であった。また、体液ネオプテリン値、ピオプテリン値の測定は SD のスクリーニングに有用である可能性が示唆された。PND はまれな疾患であり、今後、病名の周知だけでなく、具体的な臨床兆候や鑑別のための検査法を整備し、効率的な診断に結びつけてゆく必要が示唆された。

研究分担者

新宅 治夫（大阪市立大学医学部 小児科・教授）

A. 研究目的

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って起こる遺伝性疾患群である。PND に含まれる疾患には瀬川病（SD）、チロシン水酸化酵素（TH）欠損症、セピアプテリン還元酵素（SR）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疾患とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素（SSADH）欠損症、GABA トランスポーター欠損症などの GABA 代謝系疾患に大きく分けられる。いずれもジストニアなどの不随意運動を主症状とし、小児期に発症する。SD など、ドーパミン/セロトニン代謝系疾患の一部では L-dopa が著効することが知られているが、多くは効果的な治療法はない、難病である。希少疾患であり、欧州の報告では頻度は 100 万人に一人とされるが、本邦での実態は不明である。

今回の研究では日本での発症率、発症年齢、症候と治療の実態を明らかにする。これをもとに診療指針を作成し、適切な診断と治療の方法を構築する。

B. 研究方法

全国の主要な小児科・神経内科および重症心身症施設、合計 1,622 施設に一次アンケート調査により、過去 3 年間に受診した小児神経伝達物質病患者数とその内訳について質問した。

施設を北海道、東北、関東、中部・東海、北陸・甲信越、近畿、中国・四国、九州・沖縄の 8 地区に

分類し、各地域の患者数を把握することにより、諸疾患の地域集積性の有無についても検討した。

また、並行して患者の遺伝子解析、血中および髄液中ネオプテリン、ピオプテリン値の測定を行った。

C. 研究結果

996 施設より回答を得られ、117 人の SD 患者、3 人の AADC 欠損症患者、4 人の SSADH 欠損症患者が報告された。SD については関東の 1 施設に 46 人と患者の集積があり、センター的機能を果たしていた。他の施設については各施設で患者数は 1～6 人であった。いずれの疾患についても明らかな地域集積性は認めなかった。遺伝子解析については SD 患者のうち 7 人で変異が判明し、髄液ネオプテリン値は 5.31 ± 1.65 nM (19.23 ± 5.49 nM)、髄液ピオプテリン値は 6.39 ± 4.45 nM (20.91 ± 8.11 nM)、血漿ネオプテリン値は 6.80 ± 2.73 nM (22.37 ± 6.49 nM) と、対照群 (n=7) と比較して Mann-Whitney U 検定にていずれも $p < 0.05$ の有意差を認めた。血漿ピオプテリン値については 10.66 ± 6.03 nM (8.93 ± 4.09 nM) と有意差を認めなかった。

D. 考 察

今回の結果からは SD の発症頻度は欧米の報告と同程度であった。また、体液ネオプテリン値、ピオプテリン値の測定は SD のスクリーニングに有用である可能性が示唆された。

E. 結 論

PND はまれな疾患であり、今後、病名の周知だけでなく、具体的な臨床兆候や鑑別のための検査法

を整備し、効率的な診断に結びつけてゆく必要が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujii C, Sato Y, Harada S, Kakee N, Gu YH, Kato T, Shintaku H, Owada M, Hirahara F, Umehashi H, Yoshino M : Extended use and long-term storage of newborn screening spots in Japan. *Pediatric Int.* 2010, 63 : 52 (3) : 393-7.
 - 2) Fujioka H, Shintaku H, Kudo S, Yamano T, Fujioka H. : Plasma phenylalanine level in dopa-responsive dystonia. *Mov Disord.* 2009 ; 24 (15) : 2289-90.
 - 3) Shintaku H : Biopterin and child neurologic disease. *No To Hattatsu.* 2009 ; 41 (1) : 5-10.
 - 4) 千葉力, 池田保彦, 対馬徳武, 新宅治夫, 岡野善行 : 新生児マス・スクリーニング (NMS) で発見されたテトラヒドロビオプテリン (BH4) 反応性高フェニルアラニン血症 (HPA) の1例, *青森市民病院医誌*, 15 (1) : 1-5, 2010.
 - 5) 新宅治夫 : フェニルケトン尿症に対するテトラヒドロビオプテリン治療, 先天代謝異常の診断と治療 *Update : 小児科臨床* 63 (10) : 2089-2096, 2010.
 - 6) 新宅治夫 : フェニルアラニン 診断へのアプローチ 新生児マススクリーニング, *小児内科*, 42 (7) : 1069-1074, 2010.
- ### 2. 学会発表
- 1) Haruo Shintaku, Masaya Segawa, Mitsuhiko Kato, Shinji Saitoh, Shin-ichiro Hamano, Masaya Kubota, Jun Tohyama, Jun Natsume, Yoshihiro Maegaki, Toyojiro Matsuishi, Hideji Hattori, Shuhe Ide, Yasusi Itoh, Hiroki Fujioka, Yoshiko Nomura. Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter disease in Japan. The 4th World Congress on Controversies of Neurology (CONy) Barcelona, Spain, October 28-31, 2010.
 - 2) Haruo Shintaku, Teruo Kitagawa, Misao Ohwada,

Long-term Follow-up of Tetrahydrobiopterin (BH4) Therapy in Patients with BH4 Deficiency in Japan. the 2010 SSIEM Annual Symposium Istanbul, Turkish, Aug 31-Sep 3 2010.

- 3) Hiroki Fujioka, Taisuke Takeda, Shiho Nomura, Eiichi Ninomiya, Chie Fujisawa, Hiroko Kodama, Haruo Shintaku Effect of disulfiram on mental status with a patient of Menkes Disease. the 2010 SSIEM Annual Symposium Istanbul, Turkish, Aug 31-Sep 3 2010.
- 4) Haruo Shintaku, Development of dopanergic neurons and serotonin neurons in an aspect of neurobiochemistry. 11th International Child Neurology Conference, Cairo, Egypt · May 2-7, 2010.
- 5) Haruo Shintaku, Masaya Segawa, Mitsuhiko Kato, Shinji Saitoh, Shin-ichiro Hamano, Masaya Kubota, Jun Tohyama, Jun Natsume, Yoshihiro Maegaki, Toyojiro Matsuishi, Hideji Hattori, Shuhe Ide, Yasusi Itoh, Hiroki Fujioka, Yoshiko Nomura. Nationwide epidemiological study of pediatric neuro-transmitter diseases in Japan (1st Report). International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD) 2010. 3. 26-28 Taipei/Taiwan.
- 6) 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, 井出秀平, 藤岡弘季, 野村芳子, 伊藤康. 小児神経伝達物質病 (PND) の全国調査. 第52回日本小児神経学会 2010. 5. 20-22 博多.
- 7) 新宅治夫, 藤岡弘季 : 小児神経伝達物質病 (PND) の日本における疫学調査. 第52回日本先天代謝異常学会 2010. 10. 21 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2. 診断基準作成（瀬川病、セピアプテリン還元酵素欠損症、チロシン水酸化酵素欠損症）

研究要旨

脳の発達に重要な役割を有する脳幹・中脳アミン系刺激伝達物質の生成に、発達早期に関与する代謝系の異常による刺激伝達物質の欠損がいかなる特異性を持つか、いかにすれば感知できるかを検索、その特異性を検索した。

研究分担者

瀬川 昌也（瀬川小児神経学クリニック・院長）

A. 研究目的

瀬川病、セピアプテリン還元酵素（SPR）欠損症、チロシン水酸化酵素（TH）欠損症は、いずれも脳の発達早期に脳幹・中脳のアミン系神経系刺激伝達物質の欠損をもたらし、これら神経系の発達早期の異常に起因する症状を発現する。したがって、その徴候はこれら神経系の発達過程を反映する。

B. 研究方法

本研究では脳幹・中脳アミン系神経系の発達、その障害を出現させる神経機構とその発達を臨床徴候と対比、各疾患の診断基準となるべき症状、検査所見を検討した。

脳幹・中脳アミン系神経系の発達

文献的にはドーパミン（DA）神経系の発達は、黒質線条体（NS）DAニューロンで見ると、DA生成の補酵素であるTH活性は、幼児期早期では終末部で高値を呈し、10歳台早期までに指数関数的に減少、20歳台には低値に達し、恒常状態となる。

一方、黒質緻密部（SNc）のTH活性は幼児期には低値を示し、以後、成人に向け、直線的に増加する。これは、DA刺激伝達は幼小児期は終末部が主役となり、10歳代後半より黒質が主役を持つことを示す。D₁受容体は早期に発達するが、D₂受容体は20歳台まで発症段階にある。

福田は衝動性眼球運動の研究から、大脳基底核直接路は6歳にはすでに機能的発達しているが、間接路の発達は15歳と遅れることを示した。しかし、

間接路に存在する視床下核（STN）は乳児期には機能に発達していることが示されている。

また、線条体 striosome から SNc に投射する系は胎生後期から乳児期早期にすでに発達していることが示されている。この回路はその月齢で促通系である GABA ニューロンを介し、SNc・DA ニューロンの形態形成に関与している可能性がある。瀬川は臨床的研究から、また大脳基底核下降性出力路は幼児期に発達しているが、上行路の機能的発達は10歳台後半と遅れることを示した。

セロトニン（5-HT）およびノルアドレナリン（NA）神経系の発達は、生後では睡眠・覚醒（S-W）リズムおよび抗重力筋、ロコモーションの発達に反映される。抗重力筋の活性化に関与する 5-HT 及び NA ニューロンは、atonia を REM 期へ限局させることに関与、生後4カ月、サーカディアン・リズム形成とともに活性化、以後、ロコモーションの発達をもたらす。これは、REM 期への atonia の限局をさらに強化、atonia の制御系である脚橋被蓋核（PPN）を活性化し、SNc および腹側被蓋野（VTA）DA ニューロンの活性化、発達につなげる。

瀬川病

14q22.1-q22.2 に存在する GTP シクロヒドロラーゼ 1（GCH-1）遺伝子のヘテロの異常に起因する優性遺伝性（AD）ドーパ反応性ジストニア（DRD）である。

臨床的にジストニア姿位を主体とする姿勢ジストニア型と、これにジストニア運動を伴う動作ジストニア型に分けられる。両者は家系、遺伝子変異部位を異にする。

初期症状

当クリニックに無治療で来院、遺伝子異常が証明された36例（姿勢ジストニア型、動作ジストニア型各18例）をみると、姿勢ジストニアの全例、動作ジストニア型の13例は1～11歳の間に4～6歳をピークに一側下肢ジストニアで発症、動作ジストニアでは2例が8～9歳に上肢ジストニアを、また、10歳頃より頸部後屈、oculogyric crisesで発症した。他に、28歳に斜頸、31歳に書痙、58歳に姿勢振戦と全身筋強剛で発症した例が各1例あった。

成人発症例には姿勢ジストニアは認められなかった。姿勢時振戦は7～20歳に17例（姿勢ジストニア10例、動作ジストニア7例）、さらに遅れて姿勢ジストニアの1例で40歳台に、動作ジストニアの3例で30～40および60歳にみられた。

臨床経過

小児期発症の長期無治療例3例、8歳発症、51歳来院の姿勢ジストニア女性1例、8歳発症、38歳来院の動作ジストニア女性2例をみると、姿勢ジストニアは15歳までに全肢に広がり、筋緊張亢進（筋強剛）は20歳頃まで増悪するが、以後、進行は軽度となり、20歳台後半からは定常状態となっていた。しかし、振戦は10歳過ぎに発祥30歳台までに全般に広がった。

症状の日内変動は年齢とともに目立たなくなり、姿勢ジストニアの症状が定常状態となった後には消失した。動作ジストニアの6例に斜頸が15～30歳の間に、書痙が35歳に併発した。振戦は、l-Dopaを小児期に開始した症例にはみられなかったが、部分また分節ジストニアはl-Dopa治療例にも認められた。

その他の徴候

小児期発症例では、発症とともに身長伸びが停滞、10歳台前半に低身長の範囲に入る例があった。姿勢ジストニアを呈する症例では、腱反射亢進、足クローヌス、線条体足位（母趾背屈）をみるが、錐体路徴候はない。感覚障害、小脳症状は認められなかった。歩行は筋強剛によるrigid-akineticパターンを示したが、上下肢協調運動は保たれ、躯幹筋の筋緊張低下はなかった。精神、知能の異常を示す例はなかった。

病 態

我々は小児期発症姿勢ジストニアの臨床経過は、NS・DAニューロン終末部のTH活性が正常の20%以下レベルで、その経年齢変化に従い経過す

ることを示唆できる。姿勢ジストニアは、このTH低下が線条体直接路の促通障害、大脳基底核下降路の脱抑制網脊髄路の抑制すること、動作ジストニアは、STNへ入力するNS・DAニューロン終末部THの欠損による大脳基底核出力路の促通障害に起因、部分ジストニア、分節ジストニア、パーキンソン様徴候は、思春期に後に発達する大脳基底核上行性出力路を介して発現する。

また、振戦もこの回路を介し発現すると考えた。福田は、衝動性眼球運動検査により小児期発症例は直接路が関与する視覚誘導性サッケード（VGS）、間接路が関与する記憶誘導性サッケード（MGS）とも異常を示すが、動作ジストニアではMGSの異常が目立つこと、また、成人発症例はMGSのみに異常があることを示した。これは、成人発症例では直接路の関与がなく、姿勢ジストニアが認められないことの実証となった。

木村は、体性感覚誘発反応（SEP）を用い、大脳基底核上行性出力路の関与を、gatingの有無で検索、姿勢ジストニアではgatingは正常であったが、動作ジストニア型では異常が認められ、上行路は動作ジストニア型のみで侵されていることを示した。

8歳発症、43年間の無治療の経過を経て、51歳時に来院、l-Dopaが著効を呈したが、90歳時に臍臓がんで死亡した症例の剖検脳は、重量は正常範囲、病理学的には視床parafascicularの神経細胞の減少と線維化の他に異常なく、免疫組織化学的には被殻優位に線条体のTHの著明な低下をみたが、matrixまた黒質神経細胞DA量に異常はなかった（瀬川）。

治 療

野村は、当クリニックにて5年以上継続治療している遺伝子異常が証明された瀬川病41例（18家系）、経過観察期間、5～9年15例、10～19年7例、20～29年9例、30～40年10例を検索、全例l-Dopaが著効を呈し、l-Dopa単剤のみで20年以上良好な経過をとっている例5例、10歳台中頃、脱炭酸酵素阻害薬との合剤に変更を必要とした例は、この年代での腸管脱炭酸化酵素の活性化によることを示した。

抗コリン剤は、姿勢ジストニアに対して長期に良好な効果を示すが、振戦には無効であった。しかし、抗コリン剤の併用が必要な例が姿勢ジストニア、動作ジストニアで各1例あった。l-Dopaは、いずれも8歳で発症し、43年を経過した姿勢ジストニア1例、30年を経過した動作ジストニア2例にも著効

を示した。動作ジストニア型では投与開始時、動作ジストニアの増悪、ジスキネジアをみることがあるが、減量、少量からの再開により良好な効果が得られた。ただし、動作ジストニア型は姿勢ジストニアに比してL-Dopaの効果が十分でないことがある。当クリニック通院中の症例の叔父でパーキンソニズムを呈した症例には、L-Dopaは著効を示さず、D₃アゴニストを含む、Dopa作動薬が有効であった。これは、L-DopaがD₂間接路に作用することによるSTNの抑制が起こるためと考えられる。小児期ジストニア発現とともに認められた身長伸びの停滞、低身長は思春期前にL-Dopaを投与すると改善する。これは灰白隆起漏斗路のDA、D₅受容体のTH活性低下が関与している可能性を示す。

非典型例の存在

①優性遺伝性発作性運動誘発性ジストニアを呈した症例、②症状の日内変動を認めなかった症例、③精神症状を伴う症例、④軽度精神遅滞例を有する家系、の報告がある。いずれも動作ジストニアの家系にみられ、①はSTNに起因する徴候、②はロコモーション不全があり、5-HTの活性低下が、REM睡眠機構を乱したことで説明できる。③、④は5-HT活性低下に起因する徴候である。5-HT活性低下、すなわちテトラヒドロピオプテリン生成の障害の発現した機序は不明であるが、5HT活性低下がREM期 atoniaのnonREM期への漏出をもちいて、PPN活性低下、SNc・DA活性低下を発現させたと考えられる。

診断基準

典型例は幼児期に発症、左右差日内変動を有する姿勢ジストニア、また8歳以後の日内変動のある動作ジストニアを示す。さらに、腱反射亢進、足クローヌスをみるが、バビンスキー徴候をみないこと、身長伸びの停滞も参考になる。成人発症例では、部分・分節ジストニア、パーキンソン病も鑑別に入る。確定診断は遺伝子解析であるが、20～40%では証明されないことがあり、髄液のネオプテリン、ピオプテリンの測定低値、末梢血有核球のGCH1活性低下が有用である。症例によってはL-Dopa負荷テストを行う。5-HTが関与する症例は、乳児期に抗重力筋活性低下、ロコモーションの発達不全があり、診断上、留意する必要がある。

治療

典型例、NS・DAニューロン終末部TH欠乏例は、神経系に形態的変化をもたらさないため、症状の経

過期間に関係なくL-Dopaは著効を呈する。しかし、動作性ジストニア型はD₂間接路へのL-Dopaの作用がSTNを抑制するため、効果が不十分なことがあり、D₃アゴニストの投与が必要となることがある。乳児期にはロコモーション異常を呈する症例ではテトラヒドロピオプテリン、5-ハイドロキシトリプトファン₁の投与が望ましい。

劣性遺伝性セピアプテリン還元酵素欠損症

2p14-p12に位置するセピアプテリン還元酵素(SPR)遺伝子異常に起因する。劣性遺伝型性疾患2001年、Bonafeらが小児期早期に発症進行性精神運動遅滞とジストニアを主徴とし、髄液5-ハイドロキシインドール酢酸とhomovanillic acidの著明低下とピオプテリンとジヒドロピオプテリンの増加を示す疾患として初めて報告した。その後、Nevilleら(2005年)はマルタ島で7例を検索。乳児期に筋緊張低下、特に躯幹筋の筋緊張低下、運動発達遅延を示し、言語および認知機能の発達の遅れが続く。oculogyric crisesは2カ月から1歳までにみられ、2例に頸部後屈、5例に四肢ジストニアを認めた。舞踏運動を認めた症例もあった。

運動系の異常は睡眠により改善、oculogyric crisesも短時間で消失した。運動症状はL-Dopaが著効を呈し、歩行が可能となるが、歩行は完全には改善せず、ロコモーションの異常があることが示唆される。

また、choreaには無効、L-Dopa後にchoreaが発現した例もあった。知能の改善は認められなかった。しかし、2歳時、筋緊張低下と軽度の認知障害で発症、6歳で車椅子生活となり、14歳でジストニアを発現したが、14歳時、L-Dopaで寛解した例がある。TH活性低下による運動症状は瀬川病の動作性ジストニア型に準じるが、これに5-HT欠損による筋緊張低下、それに起因するSNc・DA活性低下が症状の多様性に関与している。

診断基準は、乳児期早期の抗重力筋筋緊張低下とそれに続くoculogyric crises、ジストニアでなされ、治療はL-Dopaの他に早期のBH4またTPHの早期投与が必要となる。

劣性遺伝性チロシン水酸化酵素欠損症

11p15.5に位置するチロシン水酸化酵素(TH)遺伝子異常に起因する。RondotによりDRDであることが証明された(1983年)。