

臨床症状

運動症状を主体とする症例は、乳児期また幼児期早期に下肢に始まるジストニア姿位と筋強剛で発症、後に全肢に及ぶ、また、乳児期に振戦を伴うこともある。痙性対麻痺の徴候を示し、軽度の日内変動をみる。精神知能には異常はなく、劣性遺伝性瀬川病と診断された例もある(1986年)。しかし、多くの例では精神知能障害がジストニア型運動障害に先行し、3~6カ月に寡動、軀幹筋緊張低下、仮面様顔貌を認める他、錐体路徴候、oculogyric crises、眼瞼下垂、縮瞳がみられ、全身倦怠、発汗、流涎は時に生命的危険をもたらす。

病態として、眼瞼下垂、縮瞳、流涎、抗重力筋緊張低下、ロコモーション発達障害、知能発達障害はNA活性低下に起因すると考えられる。運動障害は、運動症状のみを示した1剖検例からNS・DAニューロン終末部のTH活性低下がみられたが、瀬川病と異なり、被殻優位、また、背側に限局した低下を示した。これは、D₁直接路よりD₂間接路がより罹患されていることを示唆する。

治療

運動障害主体の症例はL-Dopaが長期間有効であるが、時にジスキネジアを発現する。これは減量により軽快する例もあるが、難治となる例もある。乳児期に抗重力筋緊張低下、バリズムをみる症例ではselegiline hydrochlorideと低量のL-Dopaが有効とされている。

(倫理面への配慮)

瀬川小児神経学クリニック倫理委員会で検討した。

C. 研究結果

対象となる疾患で運動、特にジストニア関連の異常はSN・DAニューロンの終末部のTH欠損に由来、病型の如何を問わずL-Dopaの著効を呈した。ただし、動作ジストニア型、TH欠損症ではその病態に効果が不完全、また、ジスキネジアを併発する例があり、ドーパ・アゴニスト、また、他剤の併用を必要とする例もあった。5-HT活性低下を伴う例、NA低下を伴う例も、それぞれの前駆物質の使用で改善するが、早期抗重力筋活性低下、ロコモーションの活性低下を伴う症例には早期、できれば乳児期にこれらの薬剤の投与が必要と言える。

D. 考察

対象とした疾患の研究から、発達早期の刺激伝達

物質の障害は、DA、5-HTおよびNAニューロン終末部の刺激伝達物質の低下、伝達障害をもたらすが、大脳を含む神経系に形態的に変化をもたらさず、それぞれの前駆物質の投与で改善する。しかし、早期の5-HTおよびNA異常による抗重力筋活性低下、ロコモーションの異常はREM期 atoniaの non-REM期への漏出、PPN活性低下を招き、それによるSNc・DA・VTA・DA活性低下は、5-HT活性低下とともに高次機能の発達障害をもたらす。これらの徴候の早期治療が必須と言える。

E. 結論

対象とした3疾患および類縁疾患の研究から、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、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可能性がある。これらの研究が今後の課題と言える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Segawa M : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 33 (3) ; 195-201, 2011.
- 2) 瀬川昌也 : 小児の歩行機能異常. *BRAIN and NERVE* 62 (11) ; 1211-1220, 2010.
- 3) Nomura Y, Nagao Y, Kimura K, Hachimori K, Segawa M : Epilepsy in autism : A pathophysiological consideration. *Brain Dev* 32 (10) ; 799-804, 2010.

2. 学会発表

- 1) 瀬川昌也 : 小児期発症の神経伝達物質疾患—瀬川病を中心に—. 第52回日本小児神経学会総会 教育講演4. 福岡市, 2010年5月22日.
- 2) Masaya Segawa : Sleep and Locomotion. Their Importance in the Development of the Brain. 11th International Child Neurology Congress "ICNC 2010". Cairo, Egypt, 2010. 5. 7.
- 3) Masaya Segawa, Yoshiko Nomura : Approach to Neurotransmitter Disorders. 11th International Child Neurology Congress "ICNC 2010".

Cairo, Egypt, 2010. 5. 4.

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

3. AADC 欠損症の臨床症状

研究要旨

AADC 欠損症は、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り、国内では2家系3例のみだが、未診断例が多いと推測される。効率的な診断スクリーニング法開発のために、国際共同研究によって AADC 欠損症の一般像を明らかにした。低緊張および発作性に眼球上転をきたす異常眼球運動 oculogyric crisis の頻度が高く、特に後者は特異性も高いと考えられる。ジストニア、過緊張など不随意運動症状と発汗、流涎過多など自律神経症の頻度も高い。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。

研究分担者

加藤 光広（山形大学医学部 小児科学講座・講師）

（倫理面への配慮）

山形大学医学部倫理委員会の承認を受け（平成 22 年 1 月 18 日 第 137 号）、家族に説明し同意を得た。

A. 研究目的

AADC 欠損症は、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 Aromatic amino acid decarboxylase (AADC) の機能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。国内での確定診断例は2家系3例のみであり非常に稀だが、診断のためには髄液のモノアミン代謝物質の測定が必要であり、未診断例が多いと推定される。一方、髄液検査のための腰椎穿刺は侵襲性が高く、正確かつ効率的に髄液検査適応例を判断することが求められる。AADC 欠損症では、血液・尿検査や脳波・頭部 MRI などの一般検査所見は正常もしくは非特異的な異常のみでありスクリーニングには不適であるが、臨床症状は異常眼球運動をはじめとして特徴的な所見が多く、侵襲性もなくスクリーニングに有用と考えられる。

本研究では、AADC 欠損症の臨床症状を明らかにし、診断スクリーニングに寄与することを目的とする。

B. 研究方法

AADC 欠損症の臨床的特徴を明らかにするための国際共同研究（スイス・チューリッヒ大学小児病院 Blau 博士主催）に参加し、自験例2例の臨床症状をデータベースに登録して、AADC 欠損症に共通する臨床像を明らかにする。

C. 研究結果

合計 78 例（男 41 例、女 31 例、不明 6 例。既報告 46 例、新規 32 例。国内は自験 2 例）の AADC 欠損症患者の臨床情報が集積された。発症時期：75 例は乳児期もしくは小児期に発症していた。症状：最も多く認められた症状は筋緊張の低下であった（74 例 95%）。次に異常眼球運動 oculogyric crisis (OGC) が 67 例、86% に認められた。その他の症状としては頻度が高い順に、発汗（65%）、発達遅滞（63%）、ジストニア（53%）、過緊張（44%）、摂食・嚥下困難（42%）、構音・発語困難（41%）、流涎過多（41%）、眼瞼下垂（39%）、不眠（37%）、易刺激性（35%）、運動減少（32%）、鼻閉（31%）、体温変動（29%）、顎定不良（28%）、アテトーゼ（27%）、固視不良（26%）、舞踏病（22%）であった。なお、MRI 異常は 19 例 24% に、脳波異常を 10 例 13% に認めたが、特異的な所見は認められなかった。

D. 考 察

AADC 欠損症は 1990 年に初めて報告されてから、各施設で数例から十数例が個別に報告されてきたのみであったが、既報告 46 例の他に今回新たに 32 例が追加され、AADC 欠損症の一般像が初めて明らかにされた。最も多い症状は低緊張であり、他にもジストニア、過緊張、運動減少、顎定不良、アテトー

ゼ、舞踏病など運動症状が多い。脳性麻痺や重症心身障害の中で、低緊張型もしくは不随意運動を併発する原因不明例は、AADC 欠損症の可能性を考量に入れる必要がある。

AADC 欠損症のもう一つの高頻度の症状は異常眼球運動 OGC であった。OGC は、両側の眼球が発作性に短時間上転する状態であり、神経遮断薬の副作用としての報告が多いほか、パーキンソン病でも認められ、神経伝達物質の異常に比較的特異な所見である。AADC 欠損症では数日起きに発作を起こし、家族や介護者の観察頻度は高いが、小児科領域での頻度は少なく、OGC の認知度は低い。OGC は AADC 欠損症の症状として、頻度も特異度も高く、診断スクリーニング項目に最も有用と考えられることから、OGC の啓蒙を進めることが必要である。

発汗、流涎過多、体温変動など自律神経症状と考えられる症状も半数以上に認められた。これらは過緊張の脳性麻痺でも頻度が高く、特異性は低い、参考所見として挙げられるであろう。

今回の調査ではてんかんに関する項目はなかったが、13% に脳波異常を認めており、数日毎に発作性に OGC やジストニア、過緊張をきたすことからてんかん性脳症と診断される例もあり、注意が必要である。

E. 結 論

AADC 欠損症の効率的な診断スクリーニングには、臨床症状が最も重要であり、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、発作性に眼球上転をきたす例では AADC 欠損症を疑い、髄液検査を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ide S, Sasaki M, Kato M, Shiihara T, Kinoshita S, Takahashi JY, Goto Y. Abnormal glucose metabolism in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain Dev* 32 : 506-510, 2010.
- 2) Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Regal L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 75 : 64-71, 2010.

2. 学会発表

- 1) Shintaku H, Segawa M, Kato M, and Japan PND study group : Nation-wide epidemiologic study of pediatric neurologic disease in Japan (the 1st report). International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISEN-MD)-The 13th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society, Howard Plaza Hotel, Taipei, Taiwan, March 27-29, 2010.

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

テレビ朝日系列のドキュメンタリー番組テレメンタリー 2010 年 4 月 26 日放送「希少難病～たった 3 人の患者と母たち」の医学監修

4. 不随意運動を示す 5 例の検討

研究要旨

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、北海道大学病院に通院中の不随意運動を主要な症状とする小児例 5 例を検討した。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。

研究分担者

齋藤 伸治（北海道大学病院 小児科・講師）

A. 研究目的

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ことを目的に、北海道大学病院に通院中の不随意運動を主要な症状とする小児例 5 例を臨床的に検討した。

B. 研究方法

北海道大学病院小児科に現在通院しており、乳児期に発症した不随意運動を主要な症状とする 5 例を対象とした。診療録を後方視的に検討した。髄液が入手できる場合はモノアミン代謝産物の検索を行った。

（倫理面への配慮）

調査にあたり患者家族から研究参加の同意を得た。

C. 研究結果

症例 1：1 歳 3 か月男児。運動発達の遅れを認め経過観察を行っていた。動作時のジストニアが次第に明らかになった。時に後弓反張姿勢を取った。睡眠時には異常姿勢は消失した。採血にて fT3 6.82pg/ml、fT4 0.91ng/dl、TSH 0.97 μ U/ml と fT3 高値と比較的 fT4、TSH 低値を認め、MCT8 欠損症が疑われた。遺伝子解析にて c. 812G>A のミスセンス変異が同定され確定診断が得られた。

症例 2：9 か月男児、分娩出生歴に問題なかったが、アテトーゼ様の不随意運動を認め、不随意運動型脳性麻痺が疑われた。その後の発達に遅れを認め、知的障害の合併も明らかであった。脳 MRI などの

検査にて異常を認めなかった。髄液検査にて HIAA 50 ng/ml、VMA 111.3 ng/ml と明らかな異常を認めなかった。

症例 3：3 歳 2 か月男児、分娩出生歴に問題なかったが、下肢を中心としたジストニアとアテトーゼ様の不随意運動を認めた。有意語なく重度知的障害を合併した。脳 MRI などの検査にて異常なく、髄液検査にて HIAA 33.1 ng/ml、VMA 116.8 ng/ml と明らかな異常を認めなかった。

症例 4：4 歳 10 か月男児、乳児期の発達の遅れは軽微であったが、次第に下肢に強いジストニアが出現し、体幹から上肢にも進行した。構音障害もみられたが、言語発達の遅れは軽微であり、知的障害は強くなかった。脳 MRI などの検査にて異常なく、髄液検査にて HIAA 26.9 ng/ml、VMA 91.5 ng/ml と明らかな異常を認めなかった。

症例 5：4 歳 10 か月男児、乳児期から夜間の激しい動きを伴う不随意運動を認め、前頭葉てんかんが疑われた。抗てんかん薬の効果認めず、次第に日中のジアテトーゼ様の不随意運動が増加した。知的障害の程度は軽く、軽度から中度と考えられた。脳 MRI などの検査にて異常なく、髄液検査にて HIAA 10.5 ng/ml、VMA 42.3 ng/ml と明らかな異常を認めなかった。

D. 考察

様々な脳障害に不随意運動が症状として合併する。しかし、乳児期から不随意運動が主要な症状である場合は少ない。一方で、原因不明な不随意運動型脳性麻痺と診断されている例が存在することは良く知られている。今回私たちは北海道大学病院小児

科に通院中の患者のなかで、乳児期から不随意運動が主要な症状である5例を検討した。5例中3例は知的障害が重度であり、1例にてんかんの合併がみられた。不随意運動はジストニアからアテトーゼまで一定せず、さまざまな形を認めた。画像診断を含めた体系的診断にて1例がMCT8欠損症と診断された。しかし、残り4例は原因が特定されず、髄液検査にてモノアミン代謝産物であるHIAAとVMAを測定した。その結果、明らかな異常は同定されなかった。

小児神経伝達物質病は症状として不随意運動を示すことが重要である。そのため、原因不明の不随意運動を示す小児例が診断の契機と考えられる。特に、異常眼球運動が診断的特異性の上で重要であるが、今回検討した5例では明らかなoculogyric crisisを示す例は存在しなかった。不随意運動の形から原因を絞り込むことは難しく、生化学的な検索が必要である。

今回髄液検査を行うことができた4例のなかで、明らかな異常値を示す例は存在しなかった。沢山の検査項目から、スクリーニングのための項目を選択することが重要である。今回はHIAAとVMAを測定した。AADC欠損症では両方とも異常低値を示すためにスクリーニングとして有用であるが、GABA系の異常などでは不十分である。また、軽度の異常は同定されず、ピオプテリンなどの測定が必要になる。小児神経伝達物質病のスクリーニングのためには、これらを効率的に測定するシステムの構築が重要と考えられる。

今回診断ができた1例は甲状腺機能検査の異常値がきっかけとなって診断に至った。MCT8欠損症の神経症状は乳児期からの動作性ジストニアであり、不随意運動の症状は特徴的である。神経伝達物質病ではないが、乳児期の不随意運動の鑑別診断にMCT8欠損症は重要な位置を占める。不随意運動の診断を進める上で、特徴的な不随意運動を理解する必要があり、ビデオなどによる典型例の集積が望まれる。

E. 結 論

5例の不随意運動を示す小児例を解析し、1例のMCT8欠損症を同定した。残り4例では髄液検査でのモノアミン代謝産物に異常なく、神経伝達物質病は同定されなかった。不随意運動の典型的症状の蓄積と体系的な生化学的検索が小児不随意運動の診

断には必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sueda K, et al. MEG time-frequency analyses for pre and post surgical evaluation of patients with epileptic rhythmic fast activity. *Epilepsy Res* 88 : 100-107, 2010.
- 2) Asahina N, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a non-immunocompromised infant. *Pediatr Int* 52 : 838-841, 2010.
- 3) Nakamura M, et al. MERRF/MELAS overlap syndrome : A double pathogenic mutation in mitochondrial tRNA genes. *J Med Genet* 47 : 659-664, 2010.
- 4) Yagyu K, et al. The applications of time-frequency analyses to ictal magnetoencephalography in neocortical epilepsy. *Epilepsy Res* 90 : 199-206, 2010.
- 5) Saitsu H, et al. Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 86 : 881-891, 2010.
- 6) Yamazawa K, et al. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype. *J Med Genet* 47 : 782-785, 2010.

2. 学会発表

- 1) 白石秀明, 植田佑樹, 伊藤智城, 高橋有美, 香坂忍, 齋藤伸治 : 磁図計測を用いた皮質形成異常の早期診断, 第113回日本小児科学会総会, 平成22年4月23-25日(盛岡).
- 2) 齋藤伸治, 高橋有美, 植田佑樹, 伊藤智城, 白石秀明 : 微細染色体異常はプラダー・ウィリー症候群の重要な鑑別診断である, 第52回日本小児神経学会総会, 平成22年5月20-22日(福岡).
- 3) 杉山未奈子, 藤原伸一, 仲西正憲, 永島哲郎, 高橋有美, 齋藤伸治, 今井富裕 : γ -グロブリン大量およびステロイドパルス療法にて寛解した抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の一女兒例,

第 52 回日本小児神経学会総会, 平成 22 年 5 月 20 - 22 日 (福岡).

4) 細木華奈, 太田亨, 新川詔夫, 齋藤伸治: PWS 様表現型を示す微細染色体異常, 第 55 回日本人類遺伝学会, 平成 22 年 10 月 28 - 30 日 (さいたま).

5) 細木華奈, 太田亨, 新川詔夫, 齋藤伸治: ゲノム刷り込み関連疾患 Prader-Willi 症候群の表現型を規定する遺伝学的因子の検討, 第 33 回日

本分子生物学会年会, 平成 22 年 12 月 7 - 10 日 (神戸).

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

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

研究要旨

諸外国の報告に比較し、我が国における小児神経伝達物質病の報告は少ない。神経伝達物質病の診断が困難であり確定診断できていない症例の存在が推測される。神経伝達物質病を疑うべき画像所見を明らかにするために、小児神経伝達物質病の画像所見に関する文献を検索し、それらを検討した。その結果、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た。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思われた。

研究分担者

浜野 晋一郎（埼玉県立小児医療センター 神経科部長）

A. 研究目的

昨年度の本研究班による、全国の 1600 以上の小児神経疾患を診療する医療機関を対象とした小児神経伝達物質病の疫学調査では、128 例の小児神経伝達物質病の症例が報告された。そのうち 117 例が瀬川病であり、Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADC 欠損症) と Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH 欠損症) がそれぞれ 3 例報告された。また、Sepiapterin reductase deficiency、Tyrosine hydroxylase deficiency の報告はなかった。小児神経伝達物質病自体が稀少疾患ではあるが、SSADH 欠損症が欧米諸国を中心に全世界で 350 例以上報告があることから、我が国で、診断がされずに対応できていない症例が存在する可能性が高い。報告されている症例の中にも、発症から数年以上経過し、ようやく診断にたどり着いていることがまれではない。小児神経伝達物質病の臨床診断が困難な理由の一つは、臨床症状と重症度の多様性があげられる。さらに、神経伝達物質病を積極的に疑う、key findings となる生化学所見、画像所見が明らかでないことも考えられる。そのため確定診断にいたる γ -amino butyric acid ならびにモノアミン合成系の代謝産物を計測する段階に到達できないことがあげられる。今回我々は、小児神経伝達物質病の画像所見について文献的に考察し、その所

見の特徴と今後の課題について報告する。

B. 研究方法

小児神経伝達物質病、瀬川病、AADC 欠損症、SSADH 欠損症、Sepiapterin reductase deficiency、Tyrosine hydroxylase deficiency の画像所見について、最近 20 年間の神経疾患、および代謝性疾患を扱う国際的医学雑誌（The Lancet, New England Journal of Medicine, Annals of Neurology, Neurology, Archives of Neurology, Acta Neurologica Scandinavia, Pediatrics, the Journal of Pediatrics, Brain and Development, Pediatric Neurology, 等）を中心に医学文献を検索した。検索し得た論文の画像所見の記載から、小児神経伝達物質病の診断に重要性の高い所見を検討し、今後の小児神経伝達物質病における画像検査の方向性について展望する。

（倫理面への配慮）

文献上の後方視的検討で倫理面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果

瀬川病では MRI などの形態学的検査では脳の異常を認める報告は見あたらず、正常であった。その他の神経伝達物質病においても、症例報告の多くは MRI などの形態的な画像検査では萎縮所見を除くと顕著な異常は乏しかった。しかし、表 1 に示すように、一部の症例では異常所見を認め、その多くは、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であった。小児神経伝達物質病

表 1. 小児神経伝達物質病の画像検査所見

	MRI 検査	機能的画像検査 (PET, SPECT など)	その他
瀬川病	正 常	¹⁸ F-DG-PET は正常、 ¹⁸ F-dopa-PET で線条体の取込は正常～軽度低下 dopamine transporter PET・SPECT は正常	
AADC 欠損症	76% は正常 (CT は 90% 正常)、異常所見としては、軽度脳萎縮、脳室拡大 (一部は尾状核の萎縮を伴う)、髄鞘低形成・白質変性、脳梁菲薄化	¹⁸ F-DG-PET は多くは正常、基底核と前頭前野で集積低下 ¹⁸ F-dopa-PET は線条体で取込低下～なし* dopamine transporter PET・SPECT では線条体の取込低下?	MRS で NAA ピークの低下
SSADH 欠損症	31% は正常、髄鞘化遅延、淡蒼球、皮質下白質>小脳歯状核、脳幹の T2 高信号、大脳萎縮、小脳萎縮	¹⁸ F-DG-PET で小脳の代謝低下	MRS で GABA, 4-hydroxybutyrate ピークの上昇*
Sepiapterin reductase deficiency	多くは正常、異常所見としては軽度の髄鞘化遅延	¹⁸ F-DG-PET、 ¹⁸ F-dopa-PET、dopamine transporter PET・SPECT は正常	
Tyrosine hydroxylase deficiency	正常、重症例では髄鞘低形成、脳室周囲白質の変化、大脳萎縮、小脳萎縮	¹⁸ F-DG-PET は正常、 ¹⁸ F-dopa-PET は線条体で正常～軽度低下、dopamine transporter PET・SPECT では線条体の取込低下?	MRS で NAA ピークの低下

注：MRS, Magnetic resonance spectroscopy；NAA, N-acetylaspartate；dopamine transporter PET, d-threo-11C methylphenidate PET, dopamine transporter SPECT, 123I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) tropine (123I-βCIT) SPECT, 99mTc-TRODAT-1 SPECT

*特に診断に重要と思われる所見

では主症状の一つが不随意運動であるため、被殻・尾状核、淡蒼球などの基底核の異常に注目が集まるが、基底核の異常の報告は SSADH 欠損症で、淡蒼球の T2 高信号を認めるのみであった。その他の異常所見としては、大脳萎縮、小脳萎縮など非特異的で診断的意義が乏しいものであった。

機能的画像検査では、表 1 に示すように、不随意運動の症状に対応するように、線条体における DOPA の集積低下が重要な所見である可能性が示唆された。特に AADC 欠損症では、¹⁸F-dopa-PET による線条体の集積低下が診断的に重要であることが示されていた。他に MRS では SSADH 欠損症で GABA, 4-hydroxybutyrate ピークの上昇が、診断において重要な所見と思われた。

D. 考 察

近年の神経疾患の診断において MRI などの画像検査の重要性は、機器およびソフトウェアの改善により一層高まっている。画像所見の異常が特異的であると、症状よりも画像所見の観点から診断名が定まっていくこともまれではない。このような状況を鑑みると、小児神経伝達物質病では、不随意運動などの症状は重篤であるにもかかわらず、画像検査の所見が乏しいため、疾患の手がかりがなく、診断が遅れがちになることが容易に推察できる。臨床医が

不随意運動を見た場合、その病変の主座として基底核を想起することが多い。しかし、今回の検討で明らかのように、MRI では基底核の形態的な異常を呈することはほとんどなかった。このことが小児神経伝達物質病の特徴と言えるかも知れない。異常所見の局在に関しては、むしろ大脳白質に注目すべきかも知れない。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思われた。

機能的画像検査では、AADC 欠損症において ¹⁸F-dopa-PET が診断に有用であることが示されている。しかし、PET が行える施設が限定されていること、保険適応など、その実施には課題が多い。臨床的に汎用されている SPECT による dopamine transporter 検査が実用化することが望まれる。また、SSADH 欠損症では MRS の有用性が示されているが、こちらも GABA, 4-hydroxybutyrate を計測するには特別な設定と解析が必要となり、限られた施設における検査であることは否めず、課題が大きい。神経伝達物質病の診断を簡便にするためには、臨床的に簡易にできる機能的画像検査の開発が重要と思われ、画像検査における今後の課題である。

E. 結 論

神経伝達物質病を積極的に疑うべき画像所見としては、基底核の病変よりも大脳白質の異常が重要と考えられる。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、脳梁非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。PETなどの脳機能画像、MRSも診断には有用であるが、現時点では普及が乏しく、実用性で課題が残されており、SPECTでのトレーサー開発に期待が集まる。新たな脳機能画像検査の試みが今後の課題である。

【参考文献】

- 1) Pearl PL, Novotny EJ, Acosta MT, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency in children and adults. *Ann Neurol* 2003 ; 54 (Suppl 6) : S73-80.
- 2) Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurol* 2003 ; 60 : 1413-7.
- 3) Gibson KM, Christensen E, Jakobs C, et al. The clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria) : case reports of 23 new patients. *Pediatr* 1997 ; 99 : 567-74.
- 4) Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurol* 2010 ; 75 : 64-71.
- 5) Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 2000 ; 22 : S65-S80.
- 6) Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev.* 2011 Mar ; 33 (3) : 195-201.
- 7) Verbeek MM, Willemsen MA, Wevers RA, et al. Two Greek siblings with sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008 ; 94 : 403-9.
- 8) Zafeiriou DI, Willemsen MA, Verbeek MM, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course. *Mol Genet Metab.* 2009 May ; 97 (1) : 18-20.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) amano S, Higurashi N, Koichihara R, Oritsu T, Kikuchi K, Yoshinari S, Tanaka M, Minamitani

M. : Interictal cerebral blood flow abnormality in cryptogenic West syndrome. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 1259-1265.

- 2) Tajima A, Ohashi T, Hamano S, Higurashi N, Ida H. : Gaucher Disease Patient With Myoclonus Epilepsy and a Novel Mutation. *Pediatric Neurology* 2010 ; 42 : 65-68.
- 3) Kikuchi K, Hamano S, Goto F, Takahashi A, Ida H. : Epileptic focus in a case of subcortical band heterotopia : SISCOM and ictal EEG findings. *Epilepsy & Seizure* 2010 ; 3 : 192-198.
- 4) 日暮憲道, 浜野晋一郎, 田中学, 大場温子, 黒田直宏, 吉成聡, 南谷幹之 : 脊髄疾患, 心因反応が疑われていた瀬川病の女児例 - 鑑別点とその病態, 埼玉小児医療センター医学誌 2009 ; 25 : 76-80.

2. 学会発表

- 1) Shintaku H, Segawa M, Kato M, Saitoh S, Hamano S, Kubota M, Tohyama J, Natsume J, Maegaki Y, Matsuishi T, Hattori H, Ide S, Itoh Y, Fujioka H, Nomura Y : Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter disease in Japan, International symposium on epilepsy in neurometabolic diseases, The 13th annual meeting of infantile seizure society. Taipei. 2010. 3. 26.
- 2) Koichihara R, Hamano S, Tanaka M, Kikuchi K, Oritsu T, Minamitani M : Clinical evaluation of Leigh encephalopathy in 4 pediatric cases, The 13th annual meeting of infantile seizure society. Taipei. 2010. 3. 27.
- 3) Higurashi N, Hamano S, Tajima A, Ida H, Hirose S : Progressive myoclonus epilepsy due to Gaucher's disease type 3 without hepatosplenomegaly. The 13th annual meeting of infantile seizure society. Taipei. 2010. 3. 27.
- 4) Kikuchi K, Hamano S, Koichihara R, Oritsu T, Tanaka M, Minamitani M, Ida H: Clinical characteristics of epilepsy with Hunter syndrome, The 13th annual meeting of infantile seizure society. Taipei. 2010. 3. 27.
- 5) 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.
福岡市. 2010. 5. 21.

- 6) 大場大樹, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 折津友隆,
菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之: 意識減損を伴
う口角のけいれん発作を呈し, SISCOmにて
発作焦点を同定し得た難治性前頭葉てんかんの
男児例, 第44回日本てんかん学会. 岡山市.
2010. 10. 14.

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

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

研究要旨

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た。L-dopa 増量によりほとんどの症状は軽快した。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たが詳細は不明である。

研究分担者

久保田 雅也（国立成育医療研究センター 神経内科・医長）

A. 研究目的

瀬川病は黒質線条体ドパミン神経終末部のドパミン欠乏による日内変動を伴うジストニアを主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。多くは L-dopa が著効するが時に女性例において月経周期と関連した症状増悪を認める。当センターで治療中の瀬川病女性 6 例の臨床経過を分析し月経周期と症状増悪およびその関連因子、病態を検討した。

B. 研究方法

当センターで治療中の瀬川病女性 6 例（年齢 13 - 35 歳、発症年齢 5 - 11 歳、いずれも歩行障害で発症）の臨床経過を後方視的に検討した。月経周期および妊娠経過と臨床症状（特に歩行障害）の時間的関係および治療に対する反応を詳細に解析した。

C. 研究結果

瀬川病女性 6 例中 4 例（年齢 13、15、32、35 歳）に月経前 5 - 7 日の症状の増悪を認めた。月経開始とともにその症状は軽快した。4 例中 2 例は妊娠を経験しており特に妊娠初期に症状増悪を認めた。増悪した症状は L-dopa 増量により軽快した。

典型例の経過 1：13 歳女兒。

周産期、発達歴：異常なし。

現病歴：6 歳頃から歩行時右下肢が尖足傾向になった。同部を 2 度骨折していたため整形外科受診。骨折は治癒したが夕方の歩行障害は変わらず。起床時は普通に歩行できるが下校に時間がかかり帰宅時には不安定歩行、右下肢尖足、膝伸展、内転、背部を後方にそらせる歩容となった。（自覚的には右下

肢が曲がらず歩きにくい）7 歳時、精査の結果瀬川病と診断した（GCHI 遺伝子変異あり、Ser100Ser、Met102Thr）。L-dopa が著効したが夕方、下校時時自覚的な歩きにくさが出現することがあり、20mg/kg/day まで増量し、軽快した。

12 歳から月経が始まり、月経開始前の 5 - 7 日間のみ夕方以降の歩行障害が出現。下校は家族が迎えに行くようになった。この期間のみ L-dopa 頓用追加（100mg）で対処し、症状は軽快した。月経が始まると症状は消失するという明瞭な月経周期との関連を認めた。

典型例の経過 2：32 歳女性。

周産期、発達歴：異常なし。弟が瀬川病。

現病歴：10 歳前後から左下肢が硬くなる、転びやすいという症状があり精査の結果瀬川病と診断した（弟も含め GCHI 遺伝子変異なし）。症状は下肢に限局、L-dopa 100mg / 日で消失した。12 歳で月経開始後月経前に左下肢 dystonia、むずむず感が出現した。この症状は月経前 1 週間のみ L-dopa 200mg / 日とすることで軽快した。また妊娠 7 週で左下肢 dystonia が増悪したが、同様に L-dopa 200mg / 日で軽快した。不妊治療中（黄体ホルモン + エストロゲン製剤）の症状増悪はなかった。下肢むずむず感は運動や足のマッサージで軽快、restless leg syndrome と考えられた。

D. 考 察

4 例の瀬川病女性には明らかな月経前の症状悪化と月経開始による軽快を示した。女性の月経前の体調不良は月経前症候群として知られる。月経前は女性ホルモンの周期から排卵後の黄体期後半に相当し、estradiol (E2) が減少する時期に相当する。estradiol (E2) の低下は線条体 DA transporter の upregulation をきたし DA の turn-over が亢進し

DA 濃度の低下をきたす可能性がある⁽¹⁾。Gwinn-Hardy⁽²⁾によると Dystonia の 62 人中 26 人 (41.9%) が月経前に dystonia の悪化を自覚していた。Tourette 症候群、Parkinson 病でも月経、妊娠に関連して症状が変化することがある。基礎的知見としては Rat estrous cycle は線条体 D1、D2 結合部位を modulate し、estrogen、progesterone は dopamine 活性に影響する。

また 17 β -estradiol は卵巣除去ラットの線条体 TH (tyrosine hydroxylase) 活性を用量依存性に急激に増加させる。同様に卵巣除去ラットでは線条体 DA transporter の up-regulation が起こり DA の turn-over が加速され、これは estradiol 投与で改善する。これらはいずれも estradiol の減少が DA の低下をきたす可能性を支持する。今回検討した月経前に症状増悪のあった 4 例とそれらの関連を認めなかった 2 例については発症年齢、重症度、遺伝子変異などに明らかな差は認められず。このことは estradiol と DA 代謝の多様性を示唆する。

E. 結 論

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た。L-dopa 増量によりほとんどの症状は軽快した。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た。

【参考文献】

- (1) Attali G, Weizman A, Gil-Ad I, Rehavi M. Opposite modulatory effects of ovarian hormones on rat brain dopamine and serotonin transporters. *Brain Res.* 1997 ; 756 : 153-9.
- (2) Gwinn-Hardy KA et al. Effect of hormone variation and other factors on symptom severity in women with dystonia. *Mayo Clin Proc* 2000 ; 75 : 235-400.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
準備中
2. 学会発表
準備中

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

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

研究要旨

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ある。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。今回、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 3 症例の臨床症状を検討した。その結果では、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た。BH4 欠損症は早期診断、早期治療が重要であり、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。

研究分担者

遠山 潤（西新潟中央病院 小児科医長）

A. 研究目的

フェニルアラニン代謝異常症はフェニルアラニン (Phe) 高値をきたす疾患で、フェニルアラニン水酸化酵素の異常であるフェニルケトン尿症とその補酵素であるテトラヒドロピオプテリン (BH4) の代謝異常に分類される。BH4 の代謝異常は BH4 欠損症または BH4 欠乏症とよばれる疾患で、BH4 の生合成あるいは再生系の酵素をコードする遺伝子の異常に基づく遺伝性疾患である。それらには、グアノシン三リン酸 (GTP) シクロヒドラーゼ I (GTPCH) 欠損症、6-ピルボイルテトラヒドロプロテリン合成酵素 (PTPS) 欠損症、ジヒドロプロテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損症、プテリン-4 α -カルビノールアミン脱水素酵素 (PCD) 欠損症の 4 型が報告されている。BH4 欠損症は、非常にまれな疾患で、本邦でも 30 家系程度の報告にすぎない。現在は新生児マススクリーニングで発見されるが、マススクリーニング以前には診断されなかった症例も少なくないと考えられる。

本研究では、新生児マススクリーニング開始以前に発症した BH4 欠損症の臨床症状を明らかにし、神経疾患の診断に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

幼少期に治療開始されなかった BH4 欠損症の臨床的特徴を明らかにするため、自験例 3 例の臨床症

状を後方視的に検討し、BH4、L-DOPA 治療前後での臨床症状の改善についても検討した。

(倫理面への配慮)

臨床症状の検討、BH4 の投与については、家族に説明し同意を得た。

C. 研究結果

症例 1. 42 歳男性。姉が重度障害で 7 歳に死亡。生後 7 ヶ月ほ乳不良、運動の遅れあり、1 歳で脳性麻痺と診断。2 歳よりけいれん発症。19 歳に高 Phe 血症に気づかれ、32 歳で BH4 負荷試験により BH4 欠損症 (PTPS 欠損症) と診断。神経症状は支持により座位可能。背ばい移動。「はい」と発声あるのみ。口部アテトーゼあり。筋緊張低下と筋萎縮。32 歳よりピオプテンが投与され Phe の正常化、嘔吐の減少、けいれんの減少がみられた。L-DOPA 投与ではいらいら感が強く中止された。

症例 2. 41 歳女性。姉が同様疾患。座位 10 ヶ月、始歩 6 歳と発達遅滞、4 ヶ月でんかん症状。原因不明の脳性麻痺と診断された。5 歳時に眼球上転発作 (Oculogyric crisis) みられた。10 歳時、ジストニアに日内変動がみられることに気づかれた。アミノ酸分析では異常なし。35 歳で Phe 高値、BH4 負荷試験により BH4 欠損症 (PTPS 欠損症) と診断。神経所見は両足尖足拘縮、前傾開脚歩行。筋緊張低下、頭部ジスキネジア、手指動作時ジストニア、振戦あり。ピオプテン投与で Phe の低下、頭痛、振戦の減少がみられた。L-DOPA でも改善。

症例 3. 37 歳女性。始歩 20 ヶ月で、尖足歩行。

3歳に眼振、振戦、ミオクローヌス出現。失調歩行。先天代謝スクリーニング異常なし。その後、歩行不能になり進行性の小脳症状が出現。脊髄小脳変性症や若年性パーキンソンニズムが疑われた。30歳時にBH4負荷試験でBH4欠損症と診断された。神経所見は、車いす移動、動作、歩行は緩慢、筋緊張亢進、関節拘縮、上肢、頸部にジストニアあり。症状に日内変動あり、午後悪化。ビオプテン投与で言語はやや明瞭になり、体調も改善した。L-DOPAでも神経症状はやや改善した。

D. 考 察

BH4欠損症の症状は高Phe血症と神経伝達物質の欠乏症状である。今回の3症例でも、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た。他には失調、Oculogyric crisis、てんかん症状をきたす例も多く、日内変動がみられることも特徴であった。診断に至るまでは、脳性麻痺、てんかん、脊髄小脳変性症、若年性パーキンソン病などと診断されており、脳性麻痺症例でも上記のような症状、不随意運動を併発する原因不明例は、BH4欠損症の可能性を考量に入れる必要がある。

BH4欠損症は、現在は、新生児マススクリーニングにおいて高Phe血症でスクリーニングされるが、古典的なフェニルケトン尿症に比べてPhe値の上昇も軽度であることが多く、見逃される可能性もあり注意が必要である。

診断後のビオプテンやL-DOPAの投与で、臨床症状はやや改善したが、完全に正常化はしなかった。これは診断に至るまでの期間が長い間ため不可逆的な神経障害がおこったためとかがえられる。高年齢から治療を開始しても予後の改善はあまり得られないことから、早期診断が必要であり、そのため、疾患についての十分な理解や周知が必要であると思われる。

E. 結 論

未治療のBH4欠損症は脳性麻痺、てんかん症状に加え神経伝達物質病に特徴的な症状が付随していた。日内変動を示し、低緊張型や不随意運動を伴う原因不明の脳性麻痺では、アミノ酸分析、BH4負荷試験、尿中プテリジン分析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Shintaku H, Segawa M, and Japan PND study group : Nation-wide epidemiologic study of pediatric neurologic disease in Japan (the 1st report). International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD)-The 13th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society, Howard Plaza Hotel, Taipei, Taiwan, March 27-29, 2010.
- 2) 遠山潤, 大橋伯, 小林悠, 赤坂紀幸. 重度発達遅滞をきたすWest症候群の原因疾患についての検討. 第52回日本小児神経学会総会, 福岡, 2010. 5. 20.

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

8. SSADH 欠損症の臨床

研究要旨

SSADH 欠損症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。本研究では、小児神経伝達物質病の全国調査をもとに、日本における SSADH 欠損症の臨床症状、検査所見などについて検討し、海外の報告と比較を行った。その結果、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ができた。5 例中 4 例は重度の発達遅滞を呈し、乳児期からのてんかん発作も 4 例でみられた。発達遅滞が他の症例より比較的軽かった 1 例では多動など行動の異常がみられた。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と考えられた。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。早期からの特異的治療法が確立することが望まれる。

研究分担者

夏目 淳 (名古屋大学医学部 小児科・准教授)

A. 研究目的

SSADH 欠損症は脳内の重要な神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の先天代謝異常である。責任遺伝子は 6 番染色体の ALDH5A1 で常染色体劣性遺伝を示す。重度の発達遅滞やてんかんなどの神経症状を呈するが、経過は報告例により様々である。本邦における最初の報告は 2001 年に名古屋大学の Ishiguro らが報告したもので、現在も報告例は少ない。しかし症状が非特異的であることから、本疾患と診断されずに経過を見られている症例が存在すると考えられる。本研究では名古屋大学からの報告例と小児神経伝達物質病の全国調査をもとに、日本における本疾患の患者の臨床症状、検査所見を評価し、早期診断、早期治療につながる診断法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

平成 21 年度に行った小児神経伝達物質病の全国調査（一次調査）において SSADH 欠損症の報告があった施設にさらに詳細な調査票（二次調査）を送付し、臨床情報を収集した。Ishiguro らの報告例を含めて、臨床症状、検査所見を評価し、海外における報告と比較を行った。

C. 研究結果

一次調査で 4 例の SSADH 欠損症の報告があり、全例で二次調査の結果を得た。Ishiguro らの報告を含めた 5 例について評価を行った。在胎、出生歴は、1 例で出生時の鎖骨骨折と生後の低体温がみられたが、全例で子宮内発育遅延や出生児仮死などの異常を認めなかった。家族歴は一組の兄弟例が含まれていた。神経症状の発症時期は 0 から 4 カ月と乳児期早期で、生後 1 カ月からのてんかん発作が 2 例、生後 3 - 4 カ月の追視や定頸不良など発達遅滞が 2 例、眼球の落陽減少と啼泣時無呼吸が新生児期からみられた患者が 1 例であった。てんかん発作は Ishiguro らの報告例では生後 24 カ月の時点でみられていなかったが、今回の全国調査の 4 例はすべて乳児期からてんかん発作がみられ、発達遅滞も Ishiguro の報告例よりも重度であった。生後 2 カ月から 1 歳 5 カ月で行われた初回の脳波検査では、1 例で右前頭部に棘波がみられた以外は正常所見であった。頭部 MRI および CT では乳児期には異常がみられない患者もみられたが、病状の進行とともに基底核、視床の異常信号、大脳皮質や白質の異常信号がみられ、最終的には高度脳萎縮を呈する例が多かった。症状が比較的軽症であった Ishiguro の報告例は 1 歳 5 カ月の MRI で軽度の脳室拡大を認めるのみで他の患者より画像所見も軽度であった。SSADH 欠損症の診断に至った契機は、兄弟が診断されて検査を

行った1例を除き、スクリーニングとして行われた尿中有機酸分析における異常であった。治療は、てんかん発作の発作型に応じて各種抗てんかん薬が投与されていた。ピガバトリンの投与が試みられている患者もあったが、その効果ははっきりとはしていなかった。

D. 考 察

今回検討した5例のうち4例は重度の発達遅滞を呈しており、乳児期からのてんかん発作もみられた。発達遅滞が他の症例より比較的軽かった患者では多動など行動の異常がみられた。Gibson が1997年にまとめたSSADH欠損症23例の報告では、発達遅滞は78%、てんかん発作は48%、多動は30%にみられた。Gibsonの報告と今回の日本における検討を比較すると、臨床症状に大きな違いはみられていない。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、経過はないと思われた。ただし、Gibsonらの報告に含まれる明らかな発達遅滞がみられない患者は今回の検討ではみられておらず、SSADH欠損症の軽症例は見逃されている可能性があると考えられた。SSADH欠損症を特異的に診断できる臨床症状や画像所見はみられないことから、明らかな原因がみられない発達遅滞、発達障害の小児において積極的に尿中有機酸分析を行うことで、潜在するSSADH欠損症の患者の診断がさらに進む可能性が考えられる。多くの患者が予後不良であり、現在有効な治療法は確立されていない。今後、本研究をもとに、早期診断される患者が増え、乳児期早期からの特異的治療法が確立することで、本疾患の予後が改善していくことが望まれる。

E. 結 論

SSADH欠損症は重度な神経症状を呈し予後不良なことが多いが、特異的な臨床症状に乏しい。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。早期からの特異的治療法が確立することが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Shintaku H, Segawa M, Kato M, and Japan PND study group : Nation-wide spidemiologic study of pediatric neurologic disease in Japan (the 1st report). International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD)-The 13th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society, Howard Plaza Hotel, Taipei, Taiwan, March 27-29, 2010.

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

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・者のピオプテリン代謝異常についての検討

研究要旨

重症心身障害児施設に入所中の患者の病歴ならびに症状を検討し、原因不明の不随意運動もしくは異常眼球運動を呈する患者のピオプテリンの測定を行った。対象は、入所中の原因不明の重症心身障害児で、不随意運動もしくは眼球異常運動を示した症例 4 例である。今回の検討ではピオプテリン代謝異常症と診断された患者はいなかった。

研究分担者

服部 英司（大阪市立大学医学部 小児科・非常勤講師、西宮すなご医療福祉センター・院長）

A. 研究目的

重症心身障害児・者施設の入所者は、重度の身体的・知的障害を合併しているが、その基礎疾患については正確な診断がついていない患者も多くみられる。小児神経伝達物質病は新しい疾患概念であり、古くから入所している患者では、入所前に小児神経伝達物質病を鑑別に入れた検査を受けていないと考えられる。そこで、ジストニアあるいは異常眼球運動という症状を手がかりに患者を抽出して、ピオプテリン代謝について検討した。

B. 研究方法

西宮すなご医療福祉センターに入所中の 179 人の重症心身障害児・者の中で、原因不明のジストニアもしくは眼球異常運動を呈する患者を病歴ならびに診察記録により抽出した。午前中に採血し、直ちにアスコルビン酸をあらかじめ入れておいた EDTA 入りの採血管に血液 1ml を注入し、直ちに遠心分離して血漿を分離して凍結保存した。ネオプテリンならびにピオプテリンの測定は、HPLC を用いて行った。なお、保護者に検査の目的を説明し了解を得た。

C. 研究結果

対象とした 4 例の概略を示す。

症例 1：26 歳、男性。生後間もなくけいれん発

作を発症。難治性に経過した。不随意運動が著明で、筋緊張は亢進している。背這いで移動する。症例 2 は本患者の兄である。

症例 2：34 歳、男性。生後 2 カ月よりけいれん発作が出現。続発性小頭症を呈する。パリスムス様の大きな動きを示す不随意運動を呈した。突然の心肺停止をきたし、蘇生したが、現在は人工呼吸管理となっている。

症例 3：生後 1 週目より泣かないことに気付かれた。生後 6 カ月で定額しないため、脳性麻痺と診断された。言語理解はある程度可能であるが、発語はない。全身の不随意運動を呈する。

症例 4：35 歳、男性。生後すぐからけいれんを起こした。West 症候群に移行し、その後難治に経過。突発性の眼振を認める。

測定結果を表 1 に示した。

表 1. 測定結果一覧

症例	Neopterin (nM)	Biopterin (nM)	Ne/Bi
1	46.1	11.6	3.98
2	54.8	7.3	7.55
3	23.1	10.2	2.27
4	37.2	6.0	6.24

正常値 15.3 ± 4.1 20.4 ± 2.4 0.8 ± 0.3

D. 考 察

重症心身障害児施設に入所中で、原因不明の不随意運動や異常眼球運動を呈する症例のピオプテリン代謝について検討した。不随意運動を呈した症例のうち 2 例は兄弟例であり遺伝的背景が示唆される患

者である。今回の測定結果では、いずれも Neopterin 値は高値を示し、Biopterin 値はやや低値の傾向がみられた。Neopterin 値が低値を示す瀬川病や Biopterin 値が高値を示す Sepiapterin reductase (SR) 欠損症の可能性は否定的であった。また、4 例とも Neopterin 値、Biopterin 値は同じ傾向を呈しており、重症心身障害児・者に関連した変化かどうかについて、今後、検討する必要がある。また、症状を参考にしたスクリーニングだけでは、経過が長い重症心身障害児・者の中から小児神経伝達物質病を診断するのは難しいように思われる。多数例を対象としたスクリーニングを施行することを検討する必要があると思われた。

E. 結 論

不随意運動や眼球異常運動の症状を目安にして小児神経伝達物質病の疑い例を抽出し、血漿の Neopterin 値、Biopterin 値を測定したが、瀬川病や SR 欠損症の患者は認めなかった。

G. 研究発表

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 neuro-transmitter diseases in Japan (1st Report). International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD) 2010. 3. 26-28 Taipei/Taiwan.
- 2) 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, 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. 第 52 回日本小児神経学会 2010. 5. 20-22 博多.

10. 新生児脳の神経伝達物質の基礎的研究

研究要旨

低酸素虚血によるニューロン障害は、シナプス間隙に過剰に放出されたグルタミン酸による興奮性神経伝達が興奮毒性を示すことで起こるとされる。我々は以前、低酸素虚血新生仔ブタモデルを用いて、低酸素虚血負荷後のニューロンに誘導性一酸化窒素合成酵素（iNOS）が発現すると共に、血中では iNOS の co-factor であるビオプテリンの増加を低酸素虚血負荷直後より認め、これらの変化は低体温により抑制されることを報告した。一方、急性期中枢神経系ではビオプテリン濃度の有意な増加を認めなかった。今回、我々は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。

研究分担者

藤岡 弘季（大阪市立大学非常勤講師、大阪市保健所 医長）

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

生後 1～3 日の新生仔ブタを気管切開後、6% 酸素にて換気し、両側頸動脈をクランプして阻血した。45 分の負荷後、蘇生した（低酸素虚血負荷群）。MK 群では低酸素虚血負荷直前から MK-801 の経静脈投与を開始した。低体温群は低酸素虚血負荷直後より直腸温が 3℃ 低下するように冷却した。また、陰性コントロールとしては低酸素虚血負荷とともに GTP cyclohydrolase I 阻害剤である DAHP を投与した群（DAHP 群）とした。

（倫理面への配慮）

動物実験については過剰な苦痛を与えず、適切な実験を行うために、大阪市立大学実験動物取り扱いマニュアルに準拠して実験を行った。

C. 研究結果

MK 群では低酸素虚血負荷後の血中ビオプテリン濃度の増加は低酸素虚血負荷群に比べて軽度であ

り、負荷後 4 時間以降は低下傾向を示し、低体温群と同程度の値であった。一方、負荷後 12 時間で行った大脳皮質での免疫組織化学染色では、低酸素虚血負荷群と同様、MK 群の大脳皮質に iNOS 陽性ニューロンの発現を認めた。

D. 考 察

ビオプテリン合成は炎症性サイトカインにより増加する。今回の結果からは、NMDA 受容体阻害により、これらのサイトカインの調節に影響する可能性が示唆された。また、iNOS 発現については、今回の検討では NMDA 受容体の阻害にかかわらずニューロンでの iNOS 発現が認められ、ブタモデルでは興奮性神経伝達の遮断が iNOS の発現に与える影響は認められなかった。このことから、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。

E. 結 論

低酸素虚血による刺激が中枢神経系での iNOS 合成を促進し、増加した NOS の作用により中枢神経傷害が増加する事が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし