

不随意運動における神経機能画像診断の可能性-不随意運動時の SISCOM の臨床応用

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

研究要旨

神経伝達物質病は脳形態異常が乏しく，MRI など従来の形態を中心とする画像検査では診断が困難である．てんかん発作の焦点同定に有用である SPECT の SISCOM 解析を用いることで不随意運動時の局所脳血流変化を描出し，脳機能異常の局所病変同定が可能か，不随意運動時の SPECT を施行し検討した．その結果，SISCOM 画像解析法により，不随意運動時の基底核の局所脳血流増加を明瞭に可視化できた．SPECT のような機能画像とソフトウェアの改善は神経伝達物質病のような形態的異常が乏しい疾患の病態の解明，ならびに治療効果の判定に有用となる可能性がある．

A. 研究目的

神経伝達物質病に関してこれまで多くの画像検査の報告があるが，形態的検査ではその多くが正常所見を示し，異常を認めた場合でも軽度の萎縮など非特異的な所見にとどまる．single photon emission computed tomography (SPECT) を用いたてんかんの焦点診断方法として開発された Subtraction of ictal and interictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM) は，てんかん発作時と発作間欠時の画像の減算を行い，減算画像における定められた標準偏差以上の変化部位を統計学的に有意な変化として抽出する解析方法である．これによって，てんかん焦点の診断精度が一層改善した．SISCOM は当初 UNIX 上で作動するソフトであったが，Windows でも作動するソフトが開発され，広く利用できるようになった．今回我々は神経伝達物質病の機能的変化をとらえる目的で不随意運動時の SPECT を施行し，SISCOM 画像解析法による評価を試みたので報告する．

B. 研究方法

下記に詳細を述べる不随意運動を主症状とした症例を対象に，不随意運動時の局所脳血流の変化を SISCOM 解析により検討した．

【症例】

妊娠中に特記すべきことなく正期産で仮死なく出生した．家族歴に特記事項はない．生後直後より啼泣や開眼は少なかった．1 カ月健診で，引き起こし時に立位になる程の筋緊張亢進，哺乳困難，眼瞼下垂を指摘された．生後 4 カ月には眼瞼・口角・上下肢の律動的な強直間代様運動，眼振，躯幹の筋緊張低下を認めた．生後 7 カ月には常時，眼瞼下垂となり，顔面・四肢の強直間代様運動も数時間持続するようになった．前医にて，けいれん重積と判断され，ミダゾラム持続静注が行われた．その後，発作間欠期に脳波異常を認めたことから，てんかんとしてフェノバルビタール，バルプロ酸の内服が開始された．しかし発作頻度に変化はなかった．以降，症状は徐々に進行し自発運動はほぼ消失した．吸啜は弱く哺乳困難となり全経管栄養となった．生後 10 カ月に当院精査入院となった．身体所見は，小頭 (-3.6SD) を呈し，特異顔貌なし．常時閉眼し啼泣や自発運動はほぼなく，寝たきりの状態であった．他動的に開眼させると追視はなく，眼球は正位で水平性・垂直性眼振があり，瞳孔は正円同大で対光反射はやや緩徐，輻輳反射は陰性，oculocephalic reflex は陽性．口腔内は高口蓋で短舌．定頸はなく，胸腹部に異常はなかった．四肢は安静時に筋緊張は低下し両側伸展姿位であるが，軽度の rigidity を認

めた。深部腱反射は正常、病的反射は陰性であった。検査所見は尿中アミノ酸、有機酸分析、タンデムマス分析、髄液乳酸・ピルビン酸、髄液・尿・血漿中ドーパミン、髄液中セロトニン、5HIAA、髄液・尿中HVA、VMAは全て正常であり、血液・髄液・尿中プテリジン分析も月齢相当であった。染色体Gバンドは正常核型、PLP遺伝子変異、ARX遺伝子変異は認めずアレイCGHも異常なし。アセチルコリンレセプター抗体、テンシロンテストは陰性。眼底所見、ABRは正常。頭部MRIは両側大脳半球のびまん性萎縮、髄鞘化遅延に加え、白質の異常なT2延長を認めたが疾患特異的ではなかった。脳波は2-4Hzの徐波を背景波に多焦点性突発波が高頻度に混入していた。

生後4ヶ月より認める強直間代様運動は触刺激などで容易に誘発された。口角・眼瞼のピクツキ、間代性に頭頸部、軀幹を左方側屈、左上肢屈曲、右上肢伸展強直させながら両下肢は強直し内転位を取るジストニア姿勢となった。これは数分から数時間持続し、頻繁に繰り返して出現した。これに伴う脳波の背景波はこの運動がない時と同様であり、てんかん性異常波の混入はなかった。

【SISCOM解析】

まず、不随意運動持続時(発作時)に185 MBqの technetium-99m-ethyl cysteinate dimer (ECD)を静注、脳内分布が一定した9分後から撮影できるようmidazolam静注により鎮静した。撮影はSiemens社製Multispect 3を使用し、40sec/view、4°ずつ30 views (30 steps/detector)で20分間かけ発作時SPECTを撮影した。発作間欠時SPECTの撮影は2週間の間隔を開け、睡眠時で不随意運動が消失しているときにECD 185 MBqを静注し、発作時と同様に撮影した。同時期に撮影した患児MRIにそれぞれのSPECT像を重畳し、両方のSPECT像を平均カウントで正規化、発作時SPECT像から発作間欠時SPECT像を差し引き(subtraction)し、その2標準偏差(SD)以上の領域をMRIに表示した。

(倫理面への配慮)

検査に関しては患児本人の意志表示が不能の

ため全て保護者の同意を得て、発表、症例呈示に関してはビデオもモザイク処理するなど患児が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

発作間欠期では小脳、大脳基底核の脳血流は保たれるが、大脳皮質のびまん性血流低下を認めた(図1左)。不随意運動時(発作期)は後頭優位にさらにびまん性の血流低下が明らかとなった

((図1左)。不随意運動時(発作期)と発作間欠期の差分を示すSISCOM画像では、両側レンズ核尾状核、両側視床の高血流が明瞭に示された。これらの所見から、このけいれん様運動は不随意運動であると判断した。両側大脳基底核が不随意運動の起源であり、その機能異常が疑われた。塩酸トリヘキシフェニジル、ジアゼパムにより不随意運動の頻度、持続時間は軽減した。

D. 考察

昨年度の本研究で検討したように、MRIなどの画像検査では、神経伝達物質病の基底核の機能異常をあきらかにすることはなく、診断に結びつく特異的所見はほとんどなく、このことが小児神経伝達物質病の特徴と言えられると思われた。本症例は臨床経過、ならびに検査所見より何らかの神経伝達物質病が疑われたが、プテリジン分析や髄液中HVA、カテコラミン、セロトニン値などは正常であり確定診断は得られなかった。しかし病初期には検査値に変化がなく、のちに低下する場合もあるため、今後の再検査も重要である¹⁾。本症例は確定診断できていないが、神経伝達物質病では主症状となる不随意運動に関しては共通する部分であり、不随意運動時の神経機能画像検討として意義があると考え発作時のSISCOM解析を行った。

てんかんにおける発作焦点の検索を目的とするSISCOM画像の有用性は、既に多くの報告がある。しかし不随意運動においてはその報告は乏しい。Mizobuchiらはsubtraction SPECT用い、側頭葉てんかんの発作時にジストニア姿勢を伴う症例は、ジストニア姿勢を伴わない症例と比較して焦点側と同側の被殻が有意に高血流になるこ

とを示した²⁾。Newtonらは側頭葉てんかんの ictal SPECTにおいて、ジストニア姿勢をとる四肢と対側の基底核が高還流になると報告した³⁾。本症例のように、広汎な脳機能異常が疑われる場合は特に、発作時 SPECT だけで異常部位を特定することは困難であり、差分画像である SISCOM により、その異常を描出しやすくなった。本症例では、発作時脳波のみで非てんかん性の不随意運動であると診断できるが、さらに SISCOM 画像によりレンズ核・尾状核と視床に機能的異常がある可能性が高いと判断し得た。SISCOM 画像はてんかんに限らず不随意運動においても、病巣診断、病態解明のアプローチに有用な手段となる可能性がある。

本症例は乳児期早期よりけいれんに類似する強直間代様運動を認め、てんかん発作と判断され加療されたが、後に発作期の脳波と SPECT の応用によりレンズ核尾状核由来の不随意運動と描出できた。SISCOM 画像により不随意運動時の発作起源を画像化でき、病巣診断、病態解明のアプローチに有用な手段となる可能性がある。

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、特に形態的な異常所見が乏しいため、疾患の手がかりがなく、診断が遅れがちになる。SPECT のような機能画像とソフトウェアの改善は神経伝達物質病のような形態的異常が乏しい疾患の病態の解明、ならびに治療効果の判定に有用となる可能性がある。

E. 結論

神経伝達物質病は脳形態異常が乏しく、MRI など従来の画像検査では診断が困難であるが、SISCOM 解析を用いることで不随意運動時の局所

脳血流変化を描出することが可能で、脳機能異常の局所病変を明瞭に可視化できた。SPECT のような機能画像とソフトウェアの改善は神経伝達物質病のような形態的異常が乏しい疾患の病態の解明、ならびに治療効果の判定に有用となる可能性がある。

謝辞 血液、尿、髄液のプテリジン濃度測定を行って下さった大阪市立医科大学 新宅治夫先生、ARX の遺伝子診断を行って下さった加藤光広先生、アレイ CGH 解析を行って下さった東京女子医科大学統合医科学研究所 山本俊至夫先生に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) 新宅 治夫. バイオプテリンと小児神経疾患 脳と発達 2009;41:5-10
- 2) Mizobuchi M, Matsuda K, Inoue Y, et al. Dystonic posturing associated with putaminal hyperperfusion depicted on subtraction SPECT. *Epilepsia* 2004;45(8):948-53
- 3) Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, et al. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology* 1992;42(2):371-7
- 4) O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998;50:445-454.
- 5) Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, Kameyama S, Masuda H, Otsuki T, Nakama H, Shamoto H, Nakazato N, Mizobuchi M, Nakagawara J, Morioka T, Kuwabara Y, Aiba H, Yano M, Kim YJ, Nakase H, Kuji I, Hirata Y, Mizumura S, Imabayashi E, Sato N. Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: a multicenter study. *Ann Nucl Med* 2009;23:283-91.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higurashi N, Hamano S, Oritsu T, Minamitani M, Sasaki M, Ida H : Iomazenil hyperfixation in single photon emission computed tomography study of malformations of cortical development during infancy, European Journal of Paediatric Neurology 2011;15:372-375
- 2) Kikuchi K, Hamano S, Oritsu T, Koichihara R, Tanaka M, Minamitani M, Ida H : Effectiveness and safety of non-intravenous high-dose Phenobarbital therapy for intractable epilepsy during childhood. Brain and Development 2011;33:379-383

- 3) Abe S, Okumura A, Hamano S, Tanaka M, Shiihara T, Aizaki K, Tsuru T, Toribe Y, Arai H, Shimizu T : Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy, Brain and Development 2011;33:28-34

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

図1 発作間欠時 SPECT と不随意運動時（発作時）SPECT

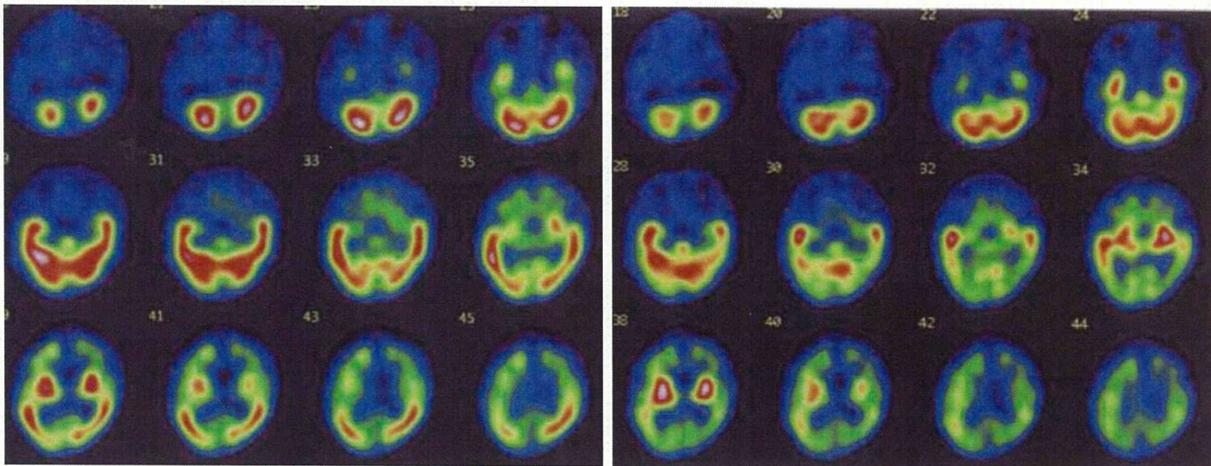
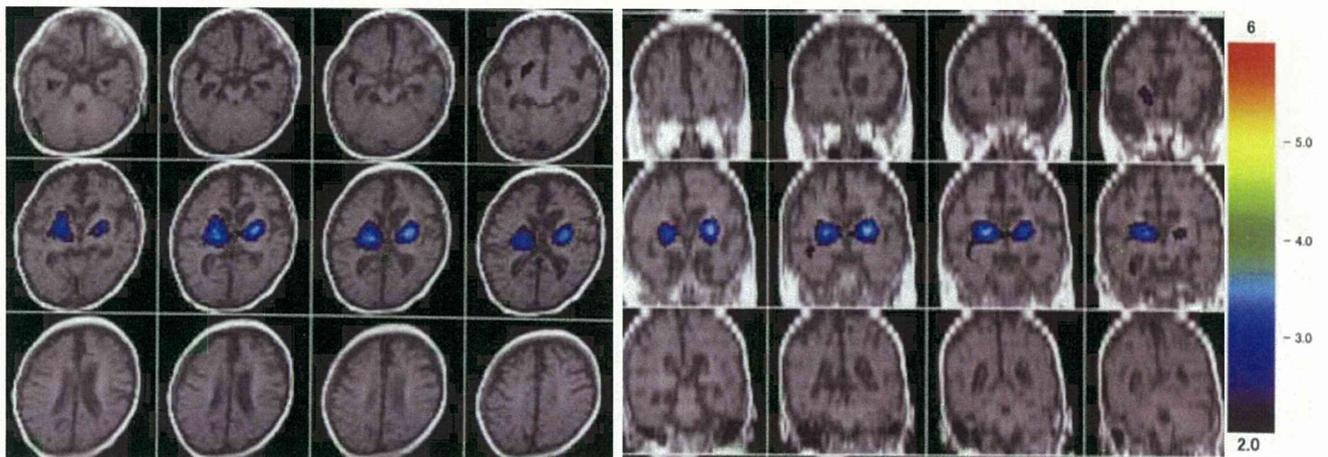


図2 不随意運動時の SISCOM 解析（発作時 SPECT と発作間欠時 SPECT の差分表示）：軸断像（左）と冠状断像（右のスケールバーは標準偏差）



瀬川病女性例における妊娠初期、月経周期に伴う症状増悪について

久保田雅也 国立成育医療研究センター神経内科 医長

研究要旨

瀬川病女性例で妊娠初期の症状増悪、月経前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 (E2), progesterone (P) のdopamine代謝に対する影響(E2/P比低下でdopamine低下)が原因として想定されたが詳細は不明である。

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（特に月経前）および妊娠初期の症状増悪を認める。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妊娠初期、および月経前の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14-36才、発症年齢5-11才、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（表1）。月経周期および妊娠経過と臨床症状（特に歩行障害）の時間的關係および治療に対する反応を詳細に解析した。また各種ホルモン（Estradiol, progesterone, prolactine）を測定し症状との關係を検討した。

C. 研究結果

瀬川病女性6例中4例（年齢14, 16, 33, 36才）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例はそれぞれ2回の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。妊娠および月経前の症状増悪の経過と各種ホルモンの値は表2のようになった。症例3（表1、表2）：33才女性
周産期、発達歴：異常なし
弟も瀬川病。（弟も含めGTPCH遺伝子変異なし、東工大一瀬宏先生）
現病歴：10才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された。症状は下肢に局限し、L-dopa100mg/日で消失した。月経前、稀に月経開始後左下肢dystonia, むずむず感が出現したが月経前1週間のみL-dopa200mg/日と増量することで軽快した。

31才時初回妊娠7週で左下肢dystoniaが増悪した。月経前と同様にL-dopa増量で軽快（最大300mg/日）。不妊治療中（黄体ホルモン+エストロゲン製剤）は症状増悪はなかった。同時に生じた下肢むずむず感はL-dopa増量、運動や足のマッサージで軽快、restless legs syndromeと考えられた。妊娠10週過ぎに流産し症状は消失した。

32才で2度目の妊娠。同様の症状増悪が起こったが、妊娠15-17週まではL-dopa500mg/日で軽快、妊娠22週からL-dopa200-300mg/日で症状は消失した。無症状期の各種ホルモンの値を表2に示す。

症例4（表1、表2）：36才女性

周産期、発達歴：異常なし

(GTPCH 遺伝子変異なし、東工大一瀬宏先生)

現病歴：6才の頃から歩行時左下肢が尖足傾向になり転びやすかった。多くの病院に行くも診断がつかず。中2で国立小児病院に検査入院し瀬川病を疑われL-dopa服用を開始し症状は軽快した。

高1の時右足関節内反足の手術を行った。

初期から月経前に症状増悪を認めた。

32才 初回妊娠。妊娠2か月から4か月あたりまではほとんど歩けず。L-dopa増量(600→700mg/日)にて対処したが安静が必要であった。Oculogyric crisis(OGC)も出現。妊娠5か月から症状は消失した。出産後OGCの出現が頻回となったがL-dopa800mg+アーテン3mgにて軽快した。

36才 第2回妊娠。1回目の妊娠に比べると軽いがdystoniaの増悪とOGC出現を認めた。症状増悪期のEstradiol/progesterone比低値を認めた(表2)。妊娠23週以降には症状は軽快しEstradiol/progesterone比は改善した。今回はL-dopa増量せず。

D. 考察

2例の瀬川病女性における4回の妊娠では全て初期(20週あたりまで)の明らかな症状悪化とその後の軽快を示した。

Estrogen(Estradiol)は瀬川病の責任遺伝子である(GTPCH)gene expressionに対し直接効果でGTPCH mRNA levelsを上げる(1)。つまりEstrogenはdopamineを上昇させる方向に働く。またprogesteroneはこのEstradiolの作用(dopamine活性化)に拮抗する(2)。つまりEstrogen(Estradiol)低値、progesterone高値ではdopamineは低レベルに陥る。瀬川病の責任酵素であるGTPCHの残存活性がある場合、dopamineレベルはこれら女性ホルモンの影響を強く受ける可能性がある。症例4で妊娠13週の症状増悪期のEstradiol/progesterone比をみると53.3と非妊娠期(無症状)の142や妊娠24週の101.6と比較して低いことがわかる。症例3では妊娠22週(無症状期)では369.0と高く、ま

た症例1の無症状期も165.0である。L-dopa増量で増悪期の症状が軽快したこともEstradiol/progesterone比低下によるdopamine減少を指示すると思われる。以上から妊娠初期の瀬川病の症状増悪は妊娠に伴い急増する女性ホルモンの中でEstradiol/progesterone比が低い場合に起こりうるといえる。月経前の症状増悪期にはこのことは確認されてはいないが同様の機序が想定される。症例5はこれまで月経前の症状増悪はないが、Estradiol/progesterone比は61.5と低値である。これはGTPCHの残存活性がほぼ0であるとする説明がつく。実際にL-dopa900mg/日と6例中最も多い量でコントロールされている。

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/progesterone比のドパミン代謝に対する影響が原因として想定された。

文献

- (1) Serova LI, Filipenko M, Schilt N, Veerasirikul M, Sabban EL. Estrogen-triggered activation of GTP cyclohydrolase 1 gene expression: role of estrogen receptor subtypes and interaction with cyclic AMP. *Neuroscience*. 2006;140:1253-63.
- (2) Fernández-Ruiz JJ, de Miguel R, Hernández ML, Ramos JA. Time-course of the effects of ovarian steroids on the activity of limbic and striatal dopaminergic neurons in female rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;36:603-6.

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

不随意運動を示す乳児早期てんかん性脳症患者の神経伝達物質の検討

研究分担者 遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院小児科 医長

研究要旨

乳児期に不随意運動をきたす疾患は確定診断に至らない症例も多い。ウエスト症候群と診断され、経過中にヒョレア、バリズムスなどの不随意運動をきたした3症例の臨床特徴をまとめ、原因不明の2症例で神経伝達物質の検討をおこなった。今回の3症例は、抗けいれん剤の反応性、頭部画像所見なども様々であった。不随意運動を伴うウエスト症候群の原因は多様であると思われる、さらなる詳細な症例分析が必要である。また、重度発達遅滞をきたす原因の一つとして *MECP2* の微細欠失を考慮する必要がある。

A. 研究目的

乳児期に不随意運動をきたす症例においては、いまだ確定診断に至らない症例も多い。乳児早期発症のてんかん性脳症の代表として、大田原症候群（サブレッション・バーストを伴うてんかん性脳症）、ウエスト症候群があげられる。これらはてんかん症候群としての分類であり、その原因は多岐にわたる。明らかな成因不明例の中で、近年原因遺伝子がいくつか同定されている。原因不明例の解明には、臨床症状の詳細な分類による疾患の細分類が、原因の解明に到達するために重要となる。

今年度は、乳児期に不随意運動を示すウエスト症候群症例に注目し、その遺伝学的原因や神経伝達物質についての解析をおこない、神経疾患の診断に寄与することを目的とする。また、乳児期に重度発達遅滞をきたした症例のDNAアレイ解析に異常を認めた例を診断したので報告する。

B. 研究方法

ウエスト症候群と診断され、経過中にヒョレア、バリズムスなどの不随意運動をきたした3症例の臨床特徴をまとめた。その中で遺伝学的に診断に至らなかった2症例について、神経伝達物質の解析をおこなった。また、乳児期に重度発達遅滞を

きたした原因不明症例にゲノムアレイ解析をおこなった。

（倫理面への配慮）

検査にあたっては、家族に説明し同意を得た。

C. 研究結果

症例1, 男児。生後5ヶ月に痙攣発作で発症。7ヶ月時にスパズム出現しウエスト症候群と診断した。3歳時にヒョレア出現。てんかん発作はACTH療法で一時改善するも難治で抑制できず。頭部MRIでは異常なし。症例2, 女児。生後8ヶ月にスパズム出現しウエスト症候群と診断した。2歳時よりヒョレアあり。てんかん発作はACTHでは完全に抑制されなかったが、クロバザム、ラモトリジンで抑制された。MRIでは全体的な脳萎縮所見あり。症例3, 男児。2ヶ月時大田原症候群で発症しウエスト症候群に変容した。5歳時にヒョレア・バリズムスが出現した。てんかん発作と不随意運動は難治であった。MRIでは脳構造異常なし。遺伝学的検査で症例3は *STXBP1* の異常が検出された。原因不明であった症例1, 2の2症例に神経伝達物質の検査をおこなった。その結果では、症例1, 2とも髄液のMHPG, HVA, 5-HIAAは正常範囲であった。ネオプテリン、デオプテリンも病的な異常波みられなかった。

重度発達遅滞をきたした症例は、生後7ヶ月で座位ができず、顎定も不安定であった。診察上、外表奇形や顔貌異常なし。神経学的には重度の発達の遅れ、筋緊張低下がみられる以外は、けいれん、常同運動なども見られなかった。アレイ CGH 解析 (Genzyme 44k Oligonucleotide array) では Xq28 の *MECP2* 領域に 2 oligonucleotide の copy loss がヘテロでみられた。確認のためにおこなった MLPA 解析では、*MECP2* の intron2 から exon4 の一部まで、ヘテロ欠失がみられた。

D. 考察

今回、不随意運動を来すウエスト症候群例は臨床症状や検査面でも多様であった。2 症例で検討した神経伝達物質では明らかな異常は見られなかった。不随意運動を伴う乳児てんかん性脳症は単一疾患ではなくその原因は多様であると思われた。*STXBPI* 遺伝子異常はその原因の一つである。神経伝達物質病が、その原因となり得るかは今回の結果からは明らかな関連は見られなかったが、症例数も少なく、今後、多数の同様症例で検討する必要があると思われた。

また、今回検討した重度発達遅滞児では、1 歳時にはレット症候群の症状はみられず、アレイ解析から *MECP2* の微細欠失が確認された。2010 年の診断基準では、レット症候群診断の supportive criteria の 4/11 しか満たさないが、検査結果も併せて、Congenital variant のレット症候群と診断した。本症例で、微細欠失が重症な症状を呈した機序は不明であるが、Congenital variant の原因として、*MECP2* の微細欠失も考慮する必要がある事が考えられた。

E. 結論

乳児期に不随意運動を示すウエスト症候群症例では、神経伝達物質病の関与は明らかではなかった。また、先天型のレット症候群の原因のひとつとして *MECP2* の微細欠失があげられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi Y, Ohashi T, Akasaka N, Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in *MECP2*. Brain Dev (in press).
- 2) Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S. West Syndrome Associated with Mosaic Duplication of *FOXG1* in a Patient with Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 14. Am J Med Genet A 155: 2584-2588, 2011.
- 3) Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, Tohyama J, Adachi Y. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with *CACNA1A* S218L mutation. Pediatr Neurol 45: 193-196, 2011.
- 4) Kobayashi Y, Akasaka N, Ohashi T, Saitoh S, Tomonoh Y, Hirose S, Tohyama J. Early-onset absence epilepsy with onset at eight months of age. Epileptic Disord 13; 417-421, 2011.

2. 学会発表

- 1) 遠山 潤, 赤坂紀幸, 大橋 伯, 小林 悠, 齋藤なか, 熊田聡子, 中川栄二, 加藤光広. ヒョレア様の不随意運動をともなう West 症候群症例. 第 53 回日本小児神経学会総会. 2011 年 5 月 28 日, 横浜
- 2) 赤坂紀幸, 遠山 潤, 大橋 伯, 小林 悠, 笹川睦男, 亀山茂樹. 限局性皮質形成異常に伴う小児てんかんの検討. 第 53 回日本小児神経学会総会. 2011 年 5 月 28 日, 横浜
- 3) 小林 悠, 大橋 伯, 赤坂紀幸, 遠山 潤, 齋藤伸治. 乳児期発症の early-onset absence epilepsy の 1 例. 第 53 回日本小児神経学会総会. 2011 年 5 月 26 日, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

SSADH 欠損症における急性脳症

研究分担者 夏目淳 名古屋大学医学部小児科 准教授

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てきた。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。本年度はさらに新規の患者 1 例の診断を行うことができた。新規患者は突発性発疹に罹患したのを機にけいれん発作がみられ急性脳症を発症した。頭部 MRI 拡散強調画像で両側の淡蒼球、黒質が高信号で、尿中有機酸分析で 4 ヒドロキシ酪酸の上昇がみられた。有機酸分析の結果から SSADH 欠損症が疑われ、精査を進めた。血中、髄液中の GABA の上昇、ALDH5A1 遺伝子の変異が確認され確定診断に至った。世界的にも SSADH 欠損症で急性脳症を発症することはまれである。本症例の検討により、SSADH 欠損症の診断、治療において急性脳症の発症に留意する必要があることが明らかになった。

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。本年は新規に 1 例の患者の診断ができたため、その経過を今までに確認された国内の症例、海外の報告と比較し、診断、治療に

つながる症状、所見について検討した。

B. 研究方法

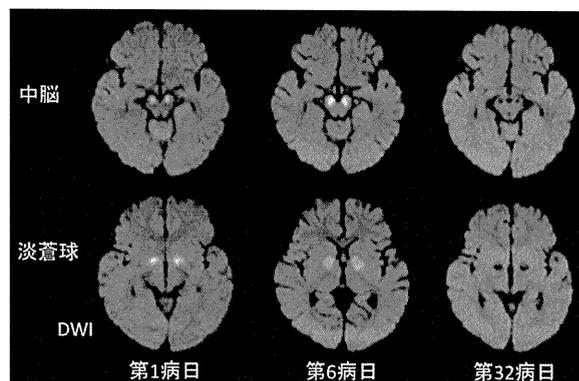
平成 23 年度に名古屋大学関連病院で先天性代謝異常症を疑い尿中有機酸分析を行った患者のうち SSADH 欠損症と診断された患者が 1 例確認された。その臨床経過を検討し、今までの国内の症例、海外の報告と比較を行った。

C. 研究結果

新規に診断された患者は 1 歳 5 カ月の女児であった。家族歴には特記すべきことなし。在胎 38 週、体重 2675g で正常分娩で出生し、出生時の頭囲は 32.5cm であった。40°C の発熱があ

り、翌日に目の焦点が合わず、口をパクパクさせて「パパ、パパ」と叫び続ける状態になり近医から紹介され名古屋大学関連病院を受診した。受診時の身体所見は体温 39.9℃、血圧 124/69mmHg、眼球が右上方に偏位し、口を開閉し「パパ・・・」と叫んでいる状態で視線は合わなかった。また断続的に左上肢の間代けいれんがみられた。血液検査では静脈ガス分析で pH 7.315、BE -16.4 のアシドーシスがみられた。髄液細胞数や髄液蛋白は正常であった。MRI 拡散強調画像で両側の淡蒼球、黒質、脳梁膨大部に高信号が認められた (図 1)。急性脳症としてメチルプレドニゾロンのパルス療法、ガンマグロブリンの投与を行った。けいれん発作がおさまった後は 1 週間ぐらい体幹の動揺、振戦がみられた。熱は 5 日ぐらいで下がり、解熱とともに体幹に発疹が出現した。血液の PCR 検査で HHV-6 ウイルスが確認され、突発性発疹と診断された。MRI における両側対称性の淡蒼球、黒質の病変が特徴的であったため、先天代謝異常症を疑い、尿中有機酸の分析を行った。その結果、4 ヒドロキシ酪酸の上昇がみられた。有機酸分析の結果から SSADH 欠損症が疑われたため、血中、髄液中の GABA 濃度および ALDH5A1 遺伝子の解析を行った。血中 GABA は 1089 pmol/ml (正常 120-210)、髄液中 GABA は 360 pmol/ml (正常 90-243) といずれも上昇が認められた。また遺伝子解析では、c. 326_327insA (F109fsX135) の変異が患者と母親にみられ、c. 1604A>G (D535G) の変異が患者と父親に認められた。ALDH5A1 遺伝子の複合ヘテロの変異が確認され、SSADH 欠損症と確定診断された。経過観察中の MRI では拡散強調画像における淡蒼球、黒質の高信号は 1 カ月で消失し

たが、同部位は嚢胞化した (図 1)。発症後 5 カ月経過したところで患者の発達には異常なく明らかな神経症状はみられていない。



D. 考察

今回報告した症例は急性脳症の発症を契機に SSADH 欠損症と診断された。昨年まで検討してきた国内の 5 例は乳児期早期からのてんかん発作や発達遅滞で発症しており、今回の症例は発症の仕方が異なっている。急性脳症を発症した 1 歳 5 カ月までは発達の遅れやてんかん発作など神経学的異常を認めておらず、他の 5 例と比較して軽症型の可能性がある。Gibson らの報告では明らかな発達遅滞がみられない患者も含まれており、日本でもこうした乳児期には神経学的異常、発達遅滞を示さない軽症例が潜在している可能性があると考えられた。

SSADH 欠損症における急性脳症の発症はほとんど報告がない。Gibson らの 51 例の検討で 1 例のみが生後 9 カ月に急性脳症を発症したとされているが、その患者における臨床経過の詳細は不明である。今回の症例における急性脳症の発症機序は明らかでないが、先天的な神経伝達物質の異常が脳の過剰興奮やエネルギーバランスの不均衡を引き起こした可能性がある。今回、MRI 拡散強調画像で両側の淡蒼球、黒質

の異常が見られたが、今までの海外の報告や国内例で淡蒼球、被殻、視床の病変は慢性期の病変として報告されている。ウイルス感染などを契機に急性脳症を発症した患者において、今回の症例のように両側の淡蒼球に異常が見られた場合には SSADH 欠損症も疑い、尿中有機酸分析を行うことが早期診断につながると考えられる。

E. 結論

SSADH 欠損症は通常、乳児早期からの発達遅滞、てんかん発作で発症するが、まれに感染を契機に急性脳症を発症することがある。急性脳症は重い神経学的後遺症につながることもあり得るため注意が必要である。感染を契機に急性脳症を発症した患者において両側の淡蒼球に異常が見られた場合には SSADH 欠損症も疑い、尿中有機酸分析を行うことが診断に重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 夏目淳：検体検査の選択と解釈（必携 けいれん、意識障害—その時どうする） 小児内科 43：310-313, 2011

2. 学会発表

1) （発表予定）大萱俊介、梶田光春、竹内智哉、夏目淳、廣瀬 伸一 突発性発疹関連脳症を呈した4-ヒドロキシ酪酸尿症(SSADH欠損症)の女児例 第54回日本小児神経学会 札幌、2012年5月18日

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

重症心身障害児施設におけるプテリジン代謝異常症のスクリーニング

研究分担者 服部英司

大阪市立大学大学院発達小児医学 非常勤講師・西宮すなご医療福祉センター 院長

研究要旨 プテリジン代謝異常症は、小児期から運動障害や知的障害をもたらす小児神経伝達物質病に含まれる疾患である。稀な疾患であるが、重症心身障害児施設において診断不明のまま、脳性麻痺や知的障害とされている患者の中に見過ごされている可能性がある。昨年度、病歴や診察上の症状から発見を試みたが、病歴自体が明確でない患者も多いので、血漿バイオプテリン測定によるスクリーニングを試みた。現在までに測定の終了した範囲（22人）では、バイオプテリン代謝異常症と診断できる患者はいなかった。血漿ネオプテリン値は高値の傾向があり、バイオプテリン値は低値の傾向が認められた。

A. 研究目的

プテリジン代謝異常症は、小児神経伝達物質病のカテゴリーに分類される疾患の総称であり、小児期から不随意運動などの運動障害や知的障害をきたす。瀬川病やセピアプテリン還元酵素欠損症などが含まれる。重症心身障害児施設には、重度の運動障害と知的障害を合併する重症児・者が入院しているが、長期入院の患者も多く、診断不明のまま、脳性麻痺や重度知的障害とのみ診断されていることがしばしばみられる。そこで、重症心身障害児施設に入所している診断不明の患者を対象に、プテリジン代謝異常症のスクリーニングを行い、患者の発見を行うことを目的とした。

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、ダウン症候群などの原因疾患の明らかな者、事故などの後天性原因による者などを除外した162人を対象とした。

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ACD入りの採血

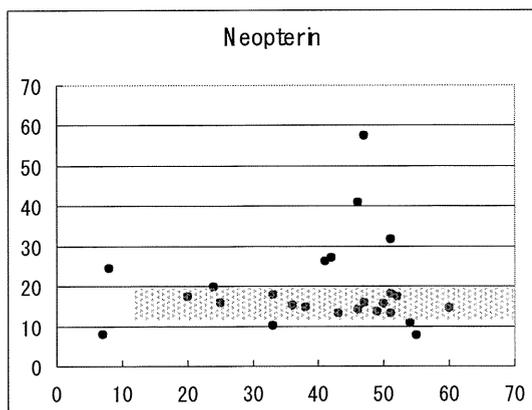
管に血液1mlを注入し、直ちに遠心分離して血漿を分離して凍結保存した。ネオプテリンならびにバイオプテリンの測定は、HPLCを用いて行った。

本研究は、西宮すなご医療福祉センター倫理委員会（第3者委員を含む）の承認を得た。対象者の保護者に文書による説明を行い、文書による同意を得ることのできた患者を対象とした。

C. 研究結果

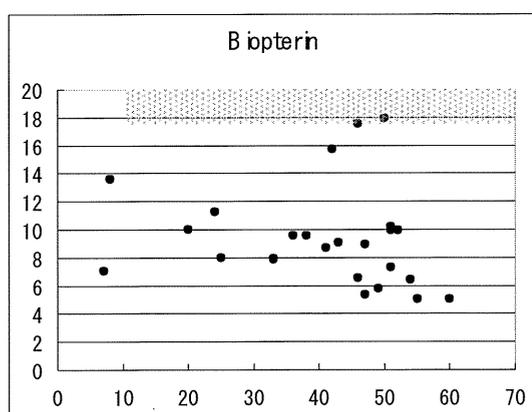
同意を得ることができてプテリジン分析を終了した対象者は25人であった。7歳から60歳の、男10人、女15人であった。血漿ネオプテリン値は、7.68～57.46nM（平均19.2nM）、血漿バイオプテリン値は、5.03～17.91nM（平均9.36nM）であった。

図 1: 血漿プテリジン値の年齢分布



正常値 2-12year 17.9±10.6nM

成人 15.3±4.1nM



正常値 2-12year 24.6±5.9nM

成人 20.4±2.4nM

血漿中ネオプテリンの値は、ほぼ正常範囲にあったが、一部の患者で異常高値を示した。一方、血漿バイオプテリンの値は、ほとんどの患者で正常に比べて低値を示した。

D. 考察

瀬川病では、血中プテリジン分析でネオプテリン値はやや低下しているが、バイオプテリン値は正常であり、髄液中ではネオプテリン、バイオプテリン値とも低下しているとされている。セピアプテリン還元酵素欠

損症（SR欠損症）では、尿中バイオプテリン値は正常であるが、髄液中ネオプテリン値は正常でバイオプテリン値は異常高値を示すとされている。血漿中バイオプテリンの値だけでは、これらの疾患のスクリーニングは理論的には難しい。今回測定した患者の中で、血漿ネオプテリン値がやや低値を示した例は3人あり、これらの症例については、髄液中プテリジン分析による鑑別を進める必要がある。ネオプテリン値の異常高値は、重症心身障害児・者に多い感染の繰り返しや慢性炎症によるものと思われ、1例は癌の合併を伴っていた。一方、血漿バイオプテリンの値は、ほとんどの症例で正常下限以下であった。通常、栄養障害などでは血漿バイオプテリンの値の低下を示すことはないとされているが、重症心身障害児・者特有の病態と関連する可能性がある。

E. 結論

血漿バイオプテリン値を指標とした重症心身障害児・者を対象としたプテリジン代謝異常症のスクリーニングを行った。疑わしい症例について髄液プテリジン分析を行う必要があると思われた。重症心身障害児・者では血漿中バイオプテリン値が低下しており、特有の病態との関連性を検討する必要がある。

参考文献

新宅治夫 バイオプテリンと小児神経疾患脳と発達 41:5-10,2009.

瀬川病の化学診断についての研究

分担研究者 藤岡弘季 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

研究要旨

瀬川病の化学診断として瀬川病の原因酵素である guanosine triphosphate cyclohydrolase I (GTPCH) の代謝産物であるネオプテリンとビオプテリンに着目し、小児期もしくは成人の瀬川病患者もしくは瀬川病が疑われる不随意運動患者に対して髄液と血液を採取し、ネオプテリン・ビオプテリン量を測定した。その結果、瀬川病患者では髄液ネオプテリン・ビオプテリン量の低下とともに血漿ネオプテリン量の低下も認められた。

A. 研究目的

ドーパ反応性ジストニアを来した患者の血漿を用いて瀬川病の化学診断法を開発する。

B. 研究方法

大阪市立大学小児科に送付されたジストニア患者の髄液及び血漿を高速液体クロマトグラフィーで解析し、ネオプテリン及びビオプテリン量を定量する。一方でGTPCHの遺伝子配列(GCH1)を各患者において決定し、遺伝子異常の有無を調べ、瀬川病患者、非瀬川病ジストニア患者、非ジストニア対照群の3群において結果を比較した。

(倫理面への配慮)

この研究は結果を患者に返却する必要があることから匿名化は行わなかった。しかし、患者のプライバシーに配慮し、遺伝子データ・化学検査結果ともに特別に注意して、患者・患者家族もしくは患者の主治医以外には結果がわからないように取り扱った。また、大阪市立大学医学部倫理委員会の許可を得て研究を遂行した。

C. 研究結果

1：血漿中フェニルアラニン濃度の検討
血漿中フェニルアラニン濃度の検討においては、瀬川病患者では年齢をマッチさせた非ジストニア対照群と比較して正常範囲内であったが有意

な上昇を認めた。

瀬川病においては GCH1 遺伝子の異常は対立遺伝子の一方にのみ起こる heterozygous mutation が原因とされる。

体内では GTPCH の発現は中枢神経系の他には主に肝臓での発現が知られており、ここで産生されたテトラヒドロビオプテリンはフェニルアラニンの代謝酵素であるフェニルアラニン水酸化酵素の補酵素として働くと考えられている。

GTPCH の完全欠損症ではテトラヒドロビオプテリンの不足から血中フェニルアラニン濃度の著明な上昇を認める。一方、部分欠損である瀬川病では著明な高フェニルアラニン血症は認めなかったため、血液脳関門がテトラヒドロビオプテリンを通過させない事から中枢神経系でのみ症状を引き起こすと考えられていた。今回の結果から、瀬川病における GTPCH の部分欠損においても血中フェニルアラニン濃度の変化を来す事から GTPCH の代謝産物であるネオプテリン・ビオプテリン量が髄液のみならず血液中においても変化する可能性が示唆された。

2：血中・髄液中ネオプテリンおよびビオプテリン濃度の測定

瀬川病患者(GCH(+/-))、非瀬川病ジストニア患者(GCH(+/+))、非ジストニア対照群

(Control) (各 n=11、計 n=33)において髄液中・血液中のネオプテリンおよびビオプテリン量を測定し比較した。

結果、血漿ネオプテリン量は GCH(+/-) 8.84 ± 4.84 nM, GCH(+/+) 9.92 ± 6.84 nM, Control 19.25 ± 5.82 nM と両群とも低下を認めた。一方、髄液ネオプテリンでは GCH(+/-) 6.37 ± 3.72 nM, GCH(+/+) 10.17 ± 6.09 nM, Control 1 16.39 ± 7.56 nM、髄液ビオプテリンでは GCH(+/-) 6.62 ± 3.83 nM, GCH(+/+) 13.75 ± 9.84 nM, Control 1 20.42 ± 6.83 nM と、いずれも瀬川病患者群では非ジストニア対照群より低下しており、非瀬川ジストニア患者群では瀬川病患者群、非ジストニア対照群の中間の値を示した。血漿ビオプテリン値においてはいずれの群間においても有意差を認めなかった。

D. 考察

瀬川病はGTPCHの部分欠損により発症する先天的疾患である。GTPCHの欠損によりテトラヒドロビオプテリンの合成が低下し、これを補酵素とするチロシン水酸化酵素 (TH) の活性が阻害されるため、神経伝達物質の一種であるドーパミンの合成が抑制され、大脳基底核におけるドーパミン不足からジストニア症状を来す。

ドーパミンは血液脳関門を通過しないため、その前駆体であるL-ドーパの投与によりドーパミン不足が解消され、症状が軽快する。これらのことから、瀬川病はドーパ反応性ジストニア (DRD) と呼ばれる事もある。

瀬川病は主に姿勢ジストニア症状を示すとされ、典型的には一側の下肢から症状を発生し、対側や上肢に拡大するものもあると云われているが、運動ジストニアや振戦を示すものもあり、症状は様々であるとされる。また、瀬川病はGTP遺伝子の部分欠損である事から、変異の発見が困難である場合が知られており、典型的な瀬川病の臨床症状を示す患者でGCH1遺伝子変異が証明されるものがおよそ50%であるという報

告もある。一方で、ドーパ反応性ジストニア症状を示す疾患には瀬川病以外のものが含まれる事が知られるようになってきた。その主なものにはチロシン水酸化酵素欠損症、早期発症型家族性パーキンソニズム (PARK 欠損症)、セピアプテリン還元酵素欠損症などが知られている。

GCH1 遺伝子変異(-)瀬川病と近縁疾患の鑑別は臨床症状からは困難である事から、新たな診断方法の確立が求められており、今回の血漿・髄液を用いたネオプテリン・ビオプテリンの定量による化学診断は新たなアプローチであるといえる。

E. 結論

瀬川病患者において、血漿中ネオプテリン、及び髄液中ネオプテリン・ビオプテリン値の低下を認めた。これは瀬川病の新しい化学診断として有用であると示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujioka H. Dystonia and Dopaminergic Therapy: Rationale Derived from Pediatric Neurotransmitter diseases. Dystonia - The Many Facets Ed. Dr. Raymond L. Rosales. InTech Press (in press)

2. 学会発表

Fujioka H, Takeda T, Sakaguchi T, Kudo S, Shintaku H. DECREASE OF NEOPTERIN AND BIOPTERIN IN PLASMA AND CEREBROSPINAL FLUIDS OF PATIENTS WITH DOPA-RESPONSIVE DYSTONIA. SSIEM Annual Symposium 2011 Geneva, Switzerland.

FG. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

前垣義弘 鳥取大学医学部脳神経小児科 准教授

研究要旨

当院ならびに、鳥取・島根両県の重症心身障害児施設に通院・入所している原因不明の重度運動障害症例のうち、同意の得られた14症例に対して尿および血清のメタボローム解析を行ったが診断例はなかった。

A. 研究目的

神経伝達物質病は稀な疾患である上に、症状の特異性に乏しいため、臨床症状から疾患を疑うことは困難である。小児期早期より重度の運動障害を生じる疾患は、周産期脳障害や先天異常、染色体異常など多岐にわたる。臨床症状や画像検査、通常の血液・尿・髄液検査で確定診断されない重度の運動障害の症例は少なくない。本研究は、このような診断未確定の重度運動障害症例において、神経伝達物質病の可能性のある例に対して、診断目的に精査を行った。

B. 研究方法

当院通院中の症例ならびに、鳥取・島根の重症心身障害児施設入所児（者）で、原因不明の運動障害を呈する症例を対象に、症例調査票に主要症状を記載し、同意の得られた症例に、メタボローム解析を実施した。

C. 研究結果

本年度 14 名の症例に対して尿および血清のメタボローム解析を実施したが、神経伝達物質病の診断に至った例はなかった。

D. 考察

神経伝達物質病は、特異的な臨床症状を認めない場合や軽傷例の診断は困難である。多くの疾患の診断には髄液検査が必要であるが、侵襲を伴う

ためスクリーニング検査には向いていない。神経伝達物質病の一つ、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症は、尿中の 4-ヒドロキシ酪酸を尿有機酸分析で測定可能である。しかし、従来の有機酸スクリーニング検査では、尿中 4-ヒドロキシ酪酸値が著しく高い重症例のみしか診断はできなかった。そこで測定感度の高いメタボローム解析を実施したが、今回の研究では診断例はなかった。原因不明の発達遅滞や自閉症児を対象に広げ、スクリーニング的に実施すると診断される例があるものと思われる。

E. 結論

今回の研究においては、神経伝達物質病の新規診断例はなかった。

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 なし

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

「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」

脳性麻痺と診断されていて、長時間の眼球回転発作をきたし、脳脊髄液のHVAの著明な低下、血液中のネオプテリン(N)値正常、ビオプテリン(B)値は低値、髄液中プテリジン分析では、N値、B値は共にやや低値を示した16歳女児例の検討

松石豊次郎 久留米大学医学部小児科学講座 教授

研究要旨：芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 Aromatic amino acid decarboxylase (AADC)はAADCの酵素活性低下により生じる代謝疾患である。これまでに世界でも数十例の報告しか無く、本邦では2家系3名のみである。症状は、乳幼児期などの比較的早期から認める、精神運動発達遅滞、ジストニア等の錐体外路徴候、Oculogyric crisisと呼ばれる発作性の異常眼球運動、自律神経症状、睡眠障害などである。原因不明の脳性麻痺や精神遅滞と診断されている事もあると思われる。生後2か月から哺乳不良、原因不明の啼泣、筋緊張低下があり、5歳頃から週に2～3回、約1～3時間眼球の回転発作、体温上昇、口を噛むような発作がみられ脳脊髄液のHVAの著明な低下、血液中のネオプテリン(N)値正常、ビオプテリン(B)値は低値、髄液中プテリジン分析では、N値、B値は共にやや低値を示し、AADC遺伝子を検索したが変異を認めなかった16歳女児例の検討をしたので報告する。今後、チロシン水酸化酵素欠損症の重症型等を含めて精査が必要と思われた。

A. 研究目的：原因不明の脳性麻痺、精神遅滞の中から、比較的特異度の高いと思われる、Oculogyric crisis（発作性の眼球回転発作）、ジストニアなどの神経症状を手掛かりに診断されていなかったAADCの患者さんを発見し早期介入の在り方を検討する。

B. 研究方法：脳性麻痺などの療育施設、および関連の施設に神経伝達物質病の手引き、および診断の手順を配布し、疑い例に関して入院精査して代謝異常のチェック、および遺伝子診断をして確定する。

（倫理面への配慮等）

本研究では、ヒトに由来する試料や遺伝子情報を始めとする個人情報を取り扱う際は、以下の久留米大学の倫理委員会、ならびに設置する委員会で審査後、実施の承認を受けている。学内外の種々の指針や法令を遵守し実施されている。

C. 研究結果：16歳になって、今年、母親の弟がテレビ、インターネット上でAADCの発作を見て、本症例と類似と思い関連病院を受診、そこで予め配布していた診断手引き、診断基準をチェックして当大学に紹介、精査入院となった。本児は、40週、2800gで出生。周産期に異常は認めず、生後1か月はよく眠る子であったが、体重増加不良を指摘され、他院で頭部CT施行され原因不明の軽度脳萎縮と診断されていた。生後2か月から哺乳不良、啼泣が続き筋緊張低下を認めた。8か月で首すわりを認めず、療育を開始された。一般生化学、先天代謝スクリーニング、血清アミノ酸、アンモニア、尿のGC/MSなどの検査で異常を認めなかった。

5歳頃より、週に2～3回、約1～3時間続く眼球の回転発作、発汗過多、唾液の流涎、体温調節の異常、および口を噛むような発作がみられた。小学校入学時頃から四肢の筋緊張が亢進し

てきた。7歳前後から両側ジストニア、やや左を捻じる動作が多いのを認めていた。病歴上は、明らかな退行や症状の日内変動は無かった。

来院時の神経学的所見では、重度の精神遅滞、四肢麻痺を認めた。意識は清明で、追視はできる。両眼は軽度眼瞼下垂気味。覚醒時に眼球上転が数時間続く。筋緊張は入ったり、無くなったりする。体幹は筋緊張低下で、四肢は軽度 rigidity を認める。Babinski 反射（-）、Chaddock 反射（-）、Rossolimo 反射（-）、眉間反射（+）、Myerson 徴候（+）、脳脊髄液の HVA, MHPG の著明な低下、血液中のネオプテリン(N)値正常、ビオプテリン(B)値は軽度低値、髄液中プテリジン分析では、N 値、B 値は共にやや低値を示した。

髄液所見：一般検査は正常、HVA：1.2 ng/ml 以下、(基準値 35.7-130.6)、5HIAA：8.7ng/ml(基準値 20.6±7.2)、MHPG：3.9 ng/ml(2~6歳の基準値 20.6±7.2)と低値を認めた。患児の血液中のネオプテリン(N)値は正常値で、ビオプテリン(B)値は低値のため N/B 値は高値。この血中 B 値は低値だが血中のフェニルアラニン値は正常。患児の髄液中プテリジン分析では、N 値、B 値は共にやや低値で N/B 比は正常値。活性型の BH4 はやや低値。尿中プテリジン分析では N 値、B 値共に高値で N/B 比もやや高値であるとの報告を受けた(大阪市大、新宅先生)。

AADC 遺伝子変異のチェックを山形大学、加藤先生に依頼した。DDC 遺伝子のエクソン 1 から 15 の全コード領域について近傍のイントロンを含め塩基配列検査を行って頂いたが、AADC 欠損を裏付ける遺伝子変異は同定されなかった。

D. 考察： HVA, MHPG の著明な低下、5-HIAA の低値からカテコラミンの中樞神経での欠乏、およびセロトニン欠乏はあると思われる。眼球の回転発作、眼瞼下垂はチロシン水酸化酵素欠損症でも記載があるため、入児期発症の重症型を

含め今後鑑別を行う。また、臨床症状からは考えにくいですが、ビオプテリン結果からは瀬川病関連遺伝子の GTP-cyclohydrolase 1 のチェック、および未知の神経代謝疾患も含めて検討していく。治療としては、L-ドーパ投与、セレギリンなども検討してみる予定である。

E. 結論： 眼球の回転発作、眼瞼下垂は AADC 欠損症などでは、感度の高い症状である可能性があるが、特異度はいまだ不明である。今後、その他の代謝的な検討を引き続き進めていく。

謝辞： 髄液のネオプテリン、ビオプテリン測定をお願いした大阪市立大学、新宅治夫先生、坂口知子先生、工藤聡志先生、藤岡弘季先生、DDC 遺伝子変異解析をお願いした山形大学、加藤光弘先生に謝辞を申します。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

—論文—

2011 年

1. Watanabe Y, Matsuishi T : A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. Brain Dev. 2011 ;33:576-579.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得： 特記なし
2. 実用新案登録： 特記なし
3. その他： 特記なし