

- 7) Yagyu K, et al. The applications of time-frequency analyses to ictal magnetoencephalography in neocortical epilepsy. *Epilepsy Res* 90:199-206, 2010.
- 8) Saitu 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.
- 9) Yamazawa K, et al. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype. *J Med Genet* 47:782-785, 2010.
- 10) Hayashi S, et al. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet* 56:110-124, 2011.
- 11) Sato K, et al. Genetic analysis of two Japanese families with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism. *J Neurol* 258:1327-1332, 2011.
- 12) Takahashi Y, et al. A loss-of-function mutation in the *SLC9A6* gene causes X-linked mental retardation resembling Angelman syndrome. *Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics* 156:799-807, 2011.
- 13) Tohyama J, et al. West Syndrome Associated with Mosaic Duplication of FOXP1 in a Patient with Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 14. *Am J Med Genet Part A* 155A:2584-2588, 2011.
- 14) Sudo A, et al. Successful cochlear implantation in a patient with mitochondrial hearing loss and m.625G > A transition. *J Laryngol Otol* 125:1282-1285, 2011.
- 15) Hosoki K, et al. Hand-foot-genital syndrome with a 7p15 deletion demonstrates a clinically recognizable syndrome. *Pediatr Int* (in press)
2. 学会発表
- 1) 高橋有美、斎藤加代子、伊藤智城、柳生一自、朝比奈直子、白石秀明、斉藤伸治：SLC9A6 変異はアンジェルマン症候群の表現型を示す X 連鎖精神遅滞である、第 51 回日本小児神経学会総会、平成 21 年 5 月 28-30 日（米子）
- 2) 細木華奈、斉藤伸治：日本人 Angelman 症候群の分子遺伝学および臨床的解析、第 16 回遺伝子診療学会、平成 21 年 7 月 31 日-8 月 1 日（札幌）
- 3) 細木華奈、太田亨、沼部博直、高田史男、塩見正司、新川詔夫、斉藤伸治：プラダー・ウィリー症候群様表現型を呈した微細染色体異常、第 54 回日本人類遺伝学会、平成 21 年 9 月 23-26 日（東京）
- 4) Takahashi Y, Funatsuka M, Saitoh K, Hosoki K, Ueda Y, Itoh T, Yagyu K, Shiraishi H, Saitoh S: A novel *SLC9A6* gene mutation in a Japanese patient resembling Angelman syndrome. 59th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 10/21-24/2009 (Honolulu, USA)
- 5) 白石秀明、植田佑樹、伊藤智城、高橋有美、香坂忍、斉藤伸治：磁気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）
- 6) 斉藤伸治、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）
- 7) 杉山未奈子、藤原伸一、仲西正憲、永島哲郎、高橋有美、斉藤伸治、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）
- 8) 細木華奈、太田亨、新川詔夫、斉藤伸治：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）

- 9) 細木華奈、太田亨、新川詔夫、斉藤伸治：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）
- 10) 斉藤伸治、細木華奈、夏目淳、今井純好、中島翠、植田佑樹、朝比奈直子、白石秀明：5q31 微細欠失は乳児期の筋緊張低下と重度精神遅滞を示す新しい症候群である、第 53 回日本小児神経学会総会 平成 23 年 5 月 26-28 日（東京）
- 11) 高野亨子、小沢浩、稲田穰、上石晶子、有本潔、木実谷哲史、久保田雅也、斉藤伸治：Prader-Willi 症候群の摂食の改善について 第 53 回日本小児神経学会総会、平成 23 年 5 月 26-28 日（東京）
- 12) 細木華奈、太田亨、新川詔夫、斉藤伸治：PWS 様表現型を示す微細染色体異常、第 56 回日本人類遺伝学会 平成 23 年 11 月 10-12 日（幕張）
- 13) HOSOKI K, OHTA T, NATSUME J, IMAI S, OKUMURA A, MATSUI T, HARADA N,

SCAGLIA F, BACINO CA, NIIKAWA N, SAITOH S. 5q31.3 microdeletion syndrome is a clinically discernible new syndrome characterized by severe neonatal hypotonia, feeding difficulties, respiratory distress, and severe developmental delay. 61th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Montreal, Canada, 10/12-15/2011

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

## 小児神経伝達物質病における画像検査の有用性と脳機能画像検査の試み

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、手がかりとなる一般的な検査における異常所見が乏しいこと、ならびに確定診断に必要な検査の実施可能施設が限られているため検査依頼が躊躇されることから確定診断への障壁は高く、諸外国の報告に比較して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。次に不随意運動の病態を把握するためにSISCOMを利用し不随意運動時の脳機能画像解析を行った。その結果、SSADH欠損症で基底核の異常所見が明瞭なこと以外、他の神経伝達物質病の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。また、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

小児神経伝達物質病は、一般的な血液生化学検査、髄液検査における異常所見が乏しく手がかりとなる所見が乏しいこと、ならびに確定診断に必要な検査の実施可能施設が限られているため検査依頼が躊躇されることが確定診断への障壁となっている。そのため、諸外国の報告に比較してこれまでのところ我が国における小児神経伝達物質病の報告は少ない。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例以上報告があるのに対し、本研究班の平成21年度の全国調査では3例のみと、我が国で診断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。また、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症例がいる。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、小児神経伝達物質病の診断の手がかりとなる画像所見を確立するために、まず、画像検査におけるkey findingsを文献的に検討し、その所見の特徴と今後の課題を考察する。次に、脳機能画像を中心に神経伝達物質病における新たな画像検査の可能性について検討する。

### B. 研究方法

1) 小児神経伝達物質病、瀬川病、aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADC欠損症)、succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH欠損症)、Sepsiapterin 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)

倫理的に問題のある報告は排除した上での文献上の後方視的検討であり倫理面での問題はないと考えられる。

2) 下記に詳細を述べる不随意運動を主症状とし小児神経伝達物質病が疑われた症例を対象に、不随意運動時の局所脳血流の変化を SISCOM 解析<sup>1,2)</sup>により検討した。

【症例】妊娠・出産、家族歴に特記事項はない。生直後より啼泣や開眼は少なく、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 カ月には躯幹の筋緊張は低下、眼振が出現し眼瞼・口角・上下肢の律動的な間代様運動を認め、生後 7 カ月にはその間代様運動が数時間持続するようになった。他医にて、けいれん重積と判断されミダゾラム持続静注が行われ、フェノバルビタール、バルプロ酸が開始された。しかし症状の改善はなく、徐々に進行し自発運動はほぼ消失し経管栄養管理となった。生後 10 カ月の当院受診時身体所見は、小頭 (-3.6SD) を呈し、常時閉眼し啼泣や自発運動はほとんどなく、寝たきりの状態であった。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。両側伸展姿位で筋緊張は低下、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。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、躯幹を左方側屈、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】

SEPCT は technetium-99m-ethyl cysteinate dimer (ECD) を 185 MBq 静注、Siemens 社製 Multispect 3 により、40sec/view, 4° ずつ 30 views (30 steps/detector), 20 分で撮影した。不随意運動持続時(発作時)は脳内分布が一定した 9 分後から midazolam 静注により鎮静して撮影、発作間欠時は発作時撮影から 2 週間後の睡眠時で不随意運動が消失しているときに発作時と同様に行った。患児の 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

### 1) 画像検査の有用性

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らず正常だった<sup>3, 4)</sup> (表 1). その他の神経伝達物質病においては, 一部の症例で異常所見を認め, その多くは, 大脳萎縮, 小脳萎縮の他, 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などの非特異的な所見で小児神経伝達物質病としての特徴的な異常は少なかった<sup>5-11)</sup>. 小児神経伝達物質病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. しかし, 上述の如く基底核異常の報告はほとんどなく, SSADH 欠損症でのみ, 特徴的な淡蒼球の T2 高信号を認めた.

機能的画像検査では<sup>18</sup>F-dopa-PET で不随意運動に対応する線条体における DOPA の集積低下がみられた.<sup>18</sup>FDG-PET ではほとんど正常であった. 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. 小児神経伝達物質病のなかで SSADH 欠損症のみが MRI, MRS で診断を強く示唆する所見が確立していた.

2) 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, 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 A, B). 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

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. 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. 小児神経伝達物質病では, 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

ることが多い. 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, SSADH 欠損症のみ, 特徴的な淡蒼球の T2 高信号を示したほか, 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. 小児神経伝達物質病の異常所見に関しては, むしろ大脳白質に注目すべきである. 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.

機能的画像検査では, AADC 欠損症において<sup>18</sup>F-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など課題が多い. 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ない. 神経伝達物質病の診断を簡便にするためには, 簡易にできる機能的画像検査の開発が重要と思われる.

今回 SISCOM 解析を行い呈示した症例は臨床経過, 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, 確定診断には今後の再検査が重要である<sup>12)</sup>. 確定診断はできていないが, 神経伝達物質病で主症状となる不随意運動に関しては共通し, 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.

SISCOM 解析は, てんかんの発作焦点同定においてその有用性は確立しているが, 不随意運動においてはその報告は少ない. てんかん発作時にジストニアを呈する症例では基底核が高灌流となる事が報告されている<sup>13, 14)</sup>. 本症例のように, 広汎な脳機能異常が疑われる場合は, 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 SISCO により，その異常を描出しやすくなった．SISCO 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．

神経疾患の診断における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，近年一層高まっている．画像所見が特異的であると，臨床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，画像所見，特に形態的検査の異常所見が乏しいために，疾患の手がかりがなく診断が遅れることが容易に推察できる．SPECT のような機能画像とその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

SSADH 欠損症では淡蒼球の T2 高信号が特徴的であるが，その他の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．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，実用性が課題が残されており，普及の観点からは SPECT におけるトレーサー開発に期待が集まる．新たな脳機能画像検査としては SISCO 解析が不随意運動の病態と程度を把握する上で有用な可能性があり，今後の研究の進展が必要である．

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) 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.
- 2) 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.
- 3) Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 2000;22:S65-S80.
- 4) Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev.* 2011 Mar;33(3):195-201.
- 5) Pearl PL, Novotny EJ, Acosta MT, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency in children and adults. *Ann Neurol* 2003;54 (Suppl 6): S73-80.
- 6) Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurol* 2003;60:1413-7.
- 7) 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.
- 8) Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurol* 2010;75:64-71.

- 9) Verbeek MM, Willemsen MA, Wevers RA, et al. Two Greek siblings with sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;94:403-9.
- 10) Zafeiriou DI, Willemsen MA, Verbeek MM, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course. *Mol Genet Metab.* 2009 May;97(1):18-20.
- 11) Ide S, Sasaki M, Kato M, et al. Abnormal glucose metabolism in aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain Dev* 2010;32:506-510.
- 12) 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.
- 13) Mizobuchi M, Matsuda K, Inoue Y, et al. Dystonic posturing associated with putaminal hyperperfusion depicted on subtraction SPECT. *Epilepsia* 2004;45(8):948-53.
- 14) 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.
- 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兒例－鑑別点とその病態，埼玉小児医療センター医学誌 埼玉小児医療センター医学誌 2009;25:76-80
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hamano 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: SISCO and ictal EEG findings,

##### 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, SISCO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



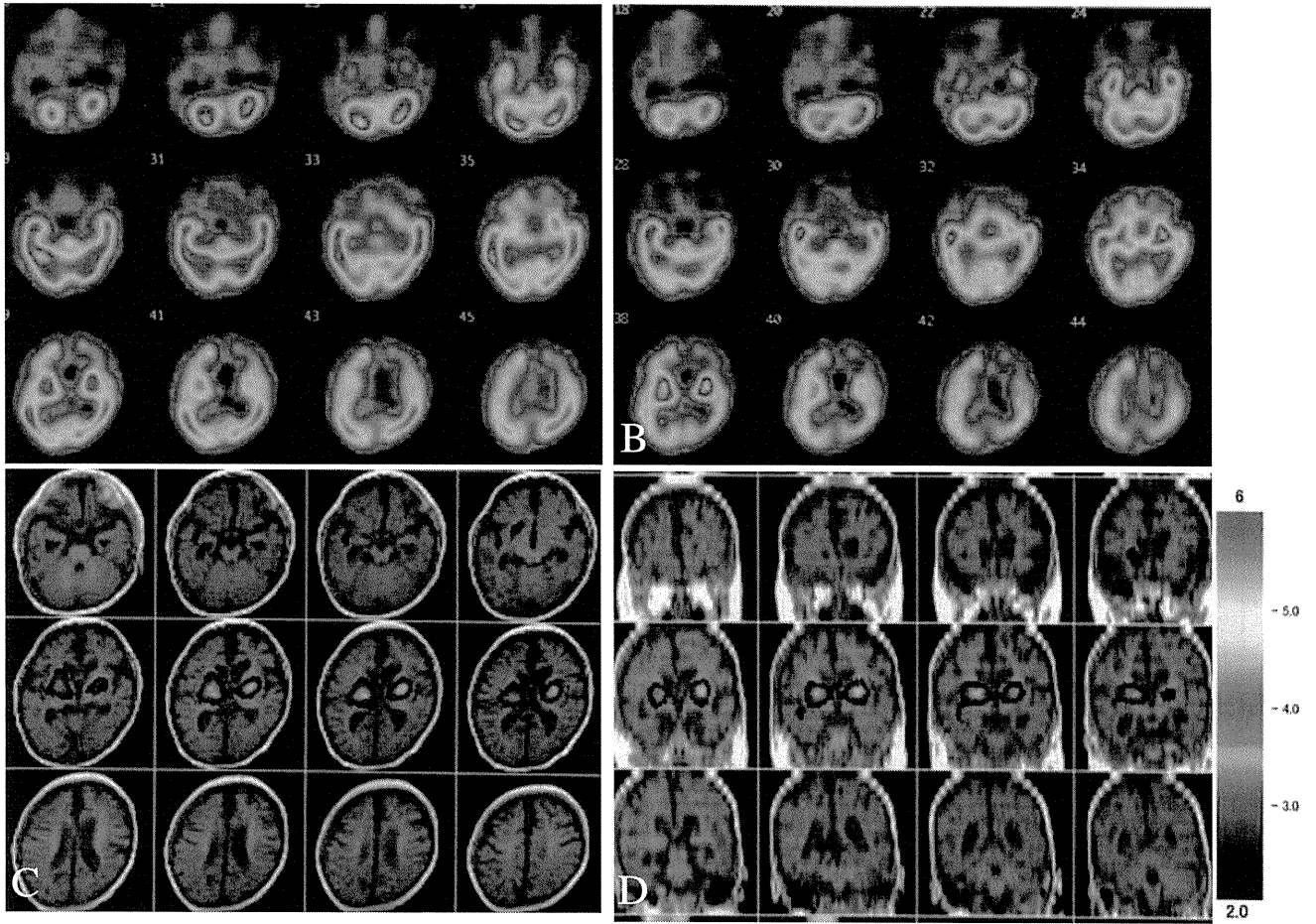
表 1 小児神経伝達物質病の画像検査所見

	MRI 検査	機能的画像検査 (PET, SPECT など)	その他
瀬川病	正常	<sup>18</sup> FDG-PET は正常, <sup>18</sup> 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	<sup>18</sup> FDG-PET は正常, <sup>18</sup> 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*, 拡散制限 大脳萎縮, 小脳萎縮	<sup>18</sup> FDG-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	<sup>18</sup> FDG-PET, <sup>18</sup> 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	<sup>18</sup> FDG-PET は正常, <sup>18</sup> 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

図1 発作間欠時と不随意運動時（発作時）のSPECTとSISCOM解析所見



A 発作間欠時 SPECT, B 不随意運動(発作)時 SPECT ,C SISCOM 軸断像, D SISCOM 冠状断像 (SISCOM 画像右のスケールバーは標準偏差)

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

## 瀬川病女性例における妊娠、月経周期に伴う症状増悪について

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

### 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, prolactin）を測定し症状との関係を検討した。

#### 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。典型例の経過1 症例1（表1、2）：13才女児

周産期、発達歴：異常なし

現病歴：6才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才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才から月経が始まり、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 症例4（表1、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瀨川病を疑われ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

4例(症例1-4)の瀨川病女性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、estrodinol(E2)が減少する時期に相当する。estrodinol(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。

2例(症例3、4)の瀨川病女性における4回の妊娠では全て初期に(20週あたりまで)は明らかな症状悪化とその後の軽快を示した。

Estrogen(Estradiol)は瀨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。瀨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瀨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であるとすると説明がつく。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

瀨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(E2/P比低下でdopamine低下)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 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

表1 瀬川病女性6例のまとめ

症例	年齢(才)	発症年齢(才)	診断時年齢(才)	初発症状	月経前の症状増悪		その他合併症状	遺伝子検査	その他
1	13	6	7	歩行障害(右下肢尖足)	+	歩行障害 右上下肢dystonia	—	Ser100Ser, Met102Thr	
2	15	5	9	歩行障害(右下肢尖足)	+	歩行障害	—	未検査	
3	32	10	10	軽度歩容異常(左右差なし)	+	やや下肢が硬い 感じになる restless legs syndrome	妊娠により増悪	遺伝子変異(一)	弟も瀬川病 遺伝子変異(一)
4	35	6	14	歩行障害(左下肢尖足)	+	歩行障害	OGC 妊娠により増悪	遺伝子変異(一)	
5	15	11	13	軽度歩容異常(左右差なし)	—		mild MR	遺伝子変異(一)	
6	30	7	8	歩行障害	—		手根管症候群	exon1 Met102Arg	

表2 瀬川病女性6例の各種ホルモンの値と治療

症例	E2 (エストラジオール)	P (プロゲステロン)	E2/P	PRL (プロラクチン)	治療	
1	66 無症状期	0.40	165.0	ND	L-dopa700mg (200-300-200)	L-dopa100mg 月経前頓用
2	ND	ND	ND	ND	L-dopa900mg 3x	L-dopa100mg 月経前頓用
3	21400 (妊娠22週、無症状期)	58.0	369.0	254.1	L-dopa100mg	L-dopa最大500mg に増量 およびL-dopa 100mg月経前頓用
4	51 (月経4日め)	0.36	142	ND	L-dopa800mg 2x アーテン3mg2x	安静
	2910 (妊娠13週、有症状期)	54.6	53.3	206.0		
	8310 (妊娠24週、症状改善)	81.8	101.6	534.7		
5	24	0.39	61.5	16.47	L-dopa900mg 2x	
6	ND	ND	ND	ND	ネオドパストン 300mg3x	

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

## セピアプテリン還元酵素欠損症の診断基準の作成，BH4欠損症の臨床症状の検討， および不随意運動を示す乳児早期てんかん性脳症患児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

神経伝達物質病のひとつであるセピアプテリン還元酵素欠損症の診断基準を作成し患者集積をおこなった。現在のところ患者数は不定であった。新生児マススクリーニング開始以前に発症したBH4欠損症症例では、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。不随意運動を伴う乳児早期てんかん性脳症の原因は多様であると思われ、さらなる詳細な症例分析が必要である。

### A. 研究目的

セピアプテリン還元酵素（sepiapterin reductase: SR）欠損症は、2001年に初めて報告された代謝異常症であり神経伝達物質病の一つである。常染色体劣性遺伝をとり、原因遺伝子はSR遺伝子（SPR）で、2番染色体2p14-12に存在する。SPRは3つのエキソンから構成され、261個のアミノ酸をコードする遺伝子である。SR欠損症の本邦での報告はなく、疾患の認知と診断基準の策定が必要とされる。今回、初年度はSR欠損症の診断基準の作成を行い、該当患者の集積をおこなった。

また、テトラヒドロピオプテリン（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テリン合成酵素（PTPS）欠損症、ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）欠損症、プテリン-4 $\alpha$ -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欠損症は神経伝達

物質のひとつで、非常にまれな疾患であり、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。2年度は、新生児マススクリーニング開始以前に発病した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した。

また、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（サプレッション・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。3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した。



## B. 研究方法

SR 欠損症の診断基準は、これまでの海外での報告例を文献的に調べ、臨床症状、検査所見についてまとめた。その診断基準に基づいて該当症例を集積した。次に、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。さらに、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 症例の臨床特徴を後方視的に検討した。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。

(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

### 1. SR 欠損症の診断基準の作成

SR 欠損症の臨床像としては

主要症状として、①生後 2~6 ヶ月に精神運動発達異常で初発。②認知機能の遅れ、言語発達遅滞。③筋緊張は低下するが後に亢進や痙性を示す場合あり。④錐体路症状、運動退行、パーキンソン様振戦、ヒョレア、自律神経症状(発汗、眠気)。無治療では歩行不能になる例が多い。

二大症状として、①oculogyric crisis。②ジストニア(dystonic movement)があり、このふたつは 6 ヶ月から 2 歳の間に出現する。

その他の症状として、①小頭症、②成長障害、③運動失調、④けいれん、⑤球麻痺、⑥抑鬱と興奮の異常行動、があげられた。症状は著明な日内変動(日の終わりにむけて悪化する)を認める、ことが特徴であった。

検査所見としては、①新生児マススクリーニングでは検出できない。②頭部画像所見では CT、MRI とも正常。③通常の血液検査、尿検査では異常は認められない。④血漿アミノ酸分析でも異常なく、特にフェニルアラニン(Phe)値も正常である。⑤髄液でホモバリン酸(HVA)と 5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)の低下。

⑥尿中プテリジン分析では正常所見、テトラヒドロピオプテリンの異常はない。⑥髄液プテリジン分析ではネオプテリン値は正常、ピオプテリン値が著明に増加。⑦その他のピオプテリン合成経路の酵素活性値は正常。⑧SR 活性測定は皮膚線維芽細胞で測定する必要があり低値を示す。赤血球の SR 活性は正常。⑨SPR 遺伝子解析では遺伝子異常が検出される、ことがあげられた。

この診断基準を元に集積した患者数は現在のところ不定であった。

### 2. BH4 欠損症の臨床症状の検討

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 ヶ月てんかん症状。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。脊髓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．

### 3. 不随意運動をきたす乳児てんかん性脳症症例の神経伝達物質の検討

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・バリスマス出現した．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 *STXBPI* 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，ビオプテリンも病的な異常波みられなかった．

#### D. 考察

SR 欠損症は本邦ではほとんど知られておらず，患者さんの報告もきわめて少ない．今回作成した診断基準を元に今後，患者集積していくことが，未診断例の診断に役立っていくことと思われた．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た．

今回検討した，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，多数の同様な症例で検討する必要があると思われた．

#### E. 結論

SR 欠損症の診断基準を作成した．今後は広く周知して未診断例をなくしていく必要がある．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．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．

#### F. 健康危険情報

なし



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Tohyama J, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y. Acquired opercular epilepsy with oromotor dysfunction: magnetoencephalographic analysis and efficacy of corticosteroid therapy. *J Child Neurol* 26: 885-890, 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.
- 5) Tohyama J, Kato M, Kawasaki S, Harada N, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker Malformation Associated with Heterozygous *ZIC1* and *ZIC4* Deletion: Report of a New Patient. *Am J Med Genet* 155A: 130-133, 2011.
- 6) Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, Mizuguchi T, Osaka H, Miyata R, Furukawa T, Haginoya K, Hoshino H, Goto T, Hachiya Y, Yamagata T, Saitoh S, Nagai T, Nishiyama K, Nishimura A, Miyake N, Komada M, Hayashi K, Hirai S, Ogata K, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. 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
- 7) Shimojima K, Inoue T, Hoshino A, Kakiuchi S, Watanabe Y, Sasaki M, Nishimura A, Takeshita-Yanagisawa A, Tajima G, Ozawa H, Kubota M, Tohyama J, Sakaki M, Oka A, Saito K, Osawa M, Yamamoto T. Comprehensive genetic analysis of PLP1 in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease applied by array-CGH and fiber-FISH analysis identified new mutations and variable sizes of duplications. *Brain Dev* 32: 171-179, 2010
- 8) Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 50: 2362-2368, 2009.
- 9) Shimojima K, Komoike Y, Tohyama J, Takahashi S, Páez MT, Nakagawa E, Goto Y, Ohno K, Ohtsu M, Oguni H, Osawa M, Higashinakagawa T, Yamamoto T. *TULIP1 (RALGAP1)* haploinsufficiency with brain development delay. *Genomics* 94: 414-422, 2009.
- 10) Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates prader-willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr*. 155:900-903, 2009
- 11) 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. 学会発表

- 1) Tohyama J, Saitsu H, Shimojima K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Yamamoto T, Matsumoto N, Kato M. Involvement of chromosomal aberrations in patients with early epileptic encephalopathy  
29th International Epilepsy Congress. 2011年8月28日-9月1日, Roma, Italy
- 2) 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

3) 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

4) 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

5) 大橋 伯, 小林 悠, 赤坂紀幸, 遠山 潤, 村上博淳, 白水洋史, 増田 浩, 亀山茂樹. 微小な視床下部過誤腫を認めた小児例. 第 45 回日本てんかん学会 2011 年 10 月 7 日, 新潟

6) Tohyama J, Saitsu H, Akasaka N, Osaka H, Miyata R, Ohashi T, Kobayashi Y, Kato M, Matsumoto N. A new clinical epileptic syndrome caused by SPTAN1 mutation

8th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2010 年 10 月 23 日, Melbourne, Australia

7) Akasaka N, Tohyama J, Ohashi T, Kobayashi Y, Sasagawa M, Murakami H, Masuda H, Kameyama S. Clinical characteristics of patients with West syndrome associated with occipital focal cortical dysplasia. 8th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2010 年 10 月 22 日-23 日, Melbourne, Australia

8) 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 2010 年 5 月 20 日, 福岡

9) 大橋 伯, 小林 悠, 赤坂紀幸, 遠山 潤. West 症候群に対し ACTH 療法を行うも無効もしくは再発した後, 発作抑制に至った 7 症例の検討. 第 52 回日本小児神経学会総会 2010 年 5 月 20 日, 福岡

10) 小林 悠, 大橋 伯, 赤坂紀幸, 遠山 潤.

徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかんにおける認知機能の検討. 第 52 回日本小児神経学会総会 2010 年 5 月 20 日, 福岡

11) 遠山 潤, 笹川睦男. 結節性硬化症 1 家系の症状の多様性について. 第 16 回日本家族性腫瘍学会 2010 年 7 月 10 日, 新潟

12) 遠山 潤, 長崎啓祐, 山本俊至, 齋藤伸治. 14 番由来のメーカー染色体を持ち West 症候群をきたした 14 番染色体母性片親性ダイソミーの 1 例. 第 32 回日本小児遺伝学会 2009 年 4 月 16 日, 奈良

13) 遠山 潤, 赤坂紀幸, 大橋 伯, 小林 悠. 乳児期に脳梗塞をきたした肺毛細血管腫症の 1 例. 第 51 回日本小児神経学会総会 2009 年 5 月 29 日, 米子

14) 遠山 潤, 加藤光広, 川崎砂里, 赤坂紀幸, 大橋 伯, 小林 悠, 川良洋城, 松井健, 原田直樹, 松本直通. ZIC1 と ZIC4 の欠失による Dandy-Walker 奇形の 1 例. 第 54 回日本人類遺伝学会 2009 年 9 月 23 日, 東京

15) 赤坂紀幸, 遠山 潤, 大橋 伯, 小林 悠, 加藤光広. 同一の ARX 遺伝子異常を呈した West 症候群と精神遅滞の兄弟例. 第 43 回日本てんかん学会. 2009 年 10 月 23 日, 弘前

#### 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

## SSADH 欠損症の診断基準作成のための臨床症状の検討

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  $\gamma$ -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、名古屋大学からの 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。さらに 2011 年には名古屋大学関連施設から急性脳症を発症し SSADH 欠損症と診断された稀な経過の症例が確認された。原因不明の発達遅滞、発達障害および急性脳症を発症し淡蒼球の異常がみられる患者においては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と考えられた。

### 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  $\gamma$ -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。まず自験例と全国調査を合わせた 5 例について検討し、その後新たに診断された急性脳症発症例について検討した。

### 1) 全国調査からの検討

### 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。