

### Ⅲ. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意

#### K. 社会心理学的疾患

## 強迫性障害

Obsessive-compulsive disorder

久保田雅也\* KUBOTA Masaya

### 1. 疾患の概要

強迫性障害（OCD）は、強迫観念と強迫行為からなる。有病率は小児の約 200 人に 1 人とされる。もっとも多い強迫観念は汚染恐怖、自身または他者への加害恐怖、対称性や厳正さに対する強い衝動などがあり、強迫行為としては過剰な手洗いや掃除、確認癖、数を数えるなどがある。入念な就寝儀式などは幼児期初期にはみられるがこれは消失することが多い。本疾患のセロトニン再取り込み阻害薬による治療効果やチック障害との合併、および溶連菌感染に伴う類似症状の存在は本疾患が発達期中枢神経系の特定のシステム（セロトニン系やドパミン系など）の異常を推定させる。いわゆる OCD 回路（眼窩前頭皮質-尾状核腹内側核-淡蒼球内節-視床）の過剰な活動との関連も指摘されておりセロトニン系やドパミン系などの調節を受ける部分でもある。

### 2. 確定診断はどのように行うか

「DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き」（2000 年）〔アメリカ精神医学会（APA）による診断基準〕を示す。

#### A. 強迫観念、強迫行為のいずれか。

強迫観念（1）、（2）、（3）、（4）によって定義される。

- （1）反復し継続する思考、衝動、イメージ（心象）のいずれかで、それらは障害が生じている間に、邪魔で不適切なものとして体験

され、著しい不安や苦痛の原因となる。

- （2）その思考、衝動、イメージは、単なる現実生活の問題についての過剰な心配ではない。
- （3）その人は、この思考、衝動、イメージを無視、抑制、なにかほかの思考または行為によって中和しようと試みる。
- （4）その人は、その強迫的な思考、衝動、イメージが（思考吹入のように、外部から強制されたものでなく）自分自身の心の産物であると認識している。

強迫行為（1）、（2）によって定義される。

- （1）反復行動（例：手を洗う、順番に並べる、確認する）、または心のなかの行為（例：祈る、数を数える、声を出さずに言葉を繰り返す）があり、それらは強迫観念に反応して、もしくは厳密に適用しなくてはならない規則に従って行うよう駆り立てられている感じがする。
- （2）その行動や心のなかの行為は、苦痛を防ぐ、もしくは減らす、またはなにか恐ろしい出来事や状況を避けることを目的としている。しかし、この行動や心のなかの行為は、消去や防御をねらったものとしては、現実的な手段として筋が通っていない、もしくは明らかに過剰である。

B. 障害の経過のある時点で、強迫観念または強迫行為が、過剰もしくは不合理であると認識したことがある（注：これは小児にはあてはまらない）。

C. 強迫観念または強迫行為により、著しい苦痛があるか、時間の浪費がある（1日1時間以上かかる）か、通常的生活習慣、職業（または学業）での業務、普通の社会活動や人間関係への無視できない妨げがある。

D. 別の I 軸（精神の臨床疾患）の障害がある場合、強迫観念または強迫行為の内容は、それに制約されたものではない（例：摂食障害がある場合の食物へのとらわれ、抜毛癖がある場合の毛抜き、身体醜形障害がある場合の外見への心配、物質使用障害がある場合の薬物

**Key words:** 強迫性障害, SSRI, PANDAS, Tourette 症候群

\* 国立成育医療研究センター神経内科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1]

TEL 03-3416-0181 FAX 03-3416-2222

E-mail: kubota-ms@ncchd.go.jp

へのとらわれ、心気症がある場合の重篤な病気にかかっているというとらわれ、性嗜好異常がある場合の性的な衝動もしくは空想へのとらわれ、大うつ病性障害がある場合の罪への黙考)。

以上のような操作的な定義は成人にはあてはまるが、小児の強迫性に迫ろうとする場合、自己洞察の乏しさや周囲への影響を考慮しなければならない。

齋藤<sup>1)</sup>によると小児 OCD の特徴は以下のようになる。

1. 強迫観念なき強迫行為
2. 症状の不合理性に対する自覚の曖昧さと違和感の乏しさ
3. 成人のような症状の不合理性に対する苦痛よりも強迫症状そのものが苦痛をもたらす。
4. 他者を巻き込む傾向が強い。

以下は私見であることをお断りしておく。

小児の OCD のなかで乳幼児期と学童期以降を同じ疾患単位として扱いつるかどうかが、またそれ以前に乳幼児期に OCD があるのかどうかも不明であるが、Tourette 症候群でもなく、広汎性発達障害でもなく、早ければ乳児期から出現する幼児の儀式的行為行動に家族も巻き込まれ、疲れ果てた母親が外来に来るという状況にたびたび遭遇すると乳幼児 OCD という疾患概念もあるのではと考える。その特徴としては、

1. 反復する儀式的行為、要求
2. 乳児期の中途覚醒の多い深睡眠の質的異常、激しい夜泣き
3. 抗セロトニン作用のあるシプロヘプタジン(ペリアクチン<sup>®</sup>)服用による不穏
4. 脳波上の non-REM atonia (オトガイ筋放電の non-REM 睡眠での消失)

などがあげられる。これらはセロトニン系の低活性を推測させるが詳細は不明である。疾患単位としての位置づけも不明だが、神経生物学的基盤を有する状態だと思われる。

強迫障害を合併する疾患概念として pediatric

autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) (溶連菌感染に関連した小児自己免疫性神経精神疾患)がある。Swedo らの定義は以下ようになる<sup>2)</sup>。

1. OCD またはチック障害の存在 (あるいは両者の存在)。
2. 発症が思春期前であること。
3. 急性かつ重度の発症や劇的な症状悪化があること。
4. 症状発現と A 群  $\beta$  溶連菌感染との間に時間的関連があること。
5. 関連する神経学的異常所見 (舞蹈病など) を合併すること。

### 3. ファーストラインの治療戦略

#### 1. 治療の流れ

日本には小児の OCD に対する確立された治療プログラムは存在しないが海外の文献を参考に図に治療の流れを示した<sup>3)</sup>。これによると重症度と年齢によって認知行動療法 (CBT) と薬物療法が単独もしくは組み合わせて用いられる。単独よりも併用のほうが効果があるとされる。OCD の原因は不明であり対症療法である。いずれも患者家族に対する支持的配慮、家族構造の分析とほかの発達障害、併存症状の有無の観察は常に必要である。

#### 2. 薬物療法

第1選択とされるのは SSRI (フルボキサミン(デプロメール<sup>®</sup>), (ルボックス<sup>®</sup>) とパキシル<sup>®</sup>) である。成人での保険適用はあるが小児にはない (デプロメール<sup>®</sup>は米国では小児にも適用がある)。また三環系抗うつ薬のなかでセロトニン再取り込み阻害作用の強いクロミプラミン (アナフラニール<sup>®</sup>) も効果があるが保険適用はうつ病と遺尿症のみで強迫性障害にはない。

デプロメール<sup>®</sup> (ルボックス<sup>®</sup>) とパキシル<sup>®</sup>の小児における薬用量は成人薬用量を参考に決める。デプロメール<sup>®</sup> (ルボックス<sup>®</sup>) は成人では 25~50 mg から開始し経過をみながら 150 mg (300 mg という報告もある) まで漸増する。パキシル<sup>®</sup>は

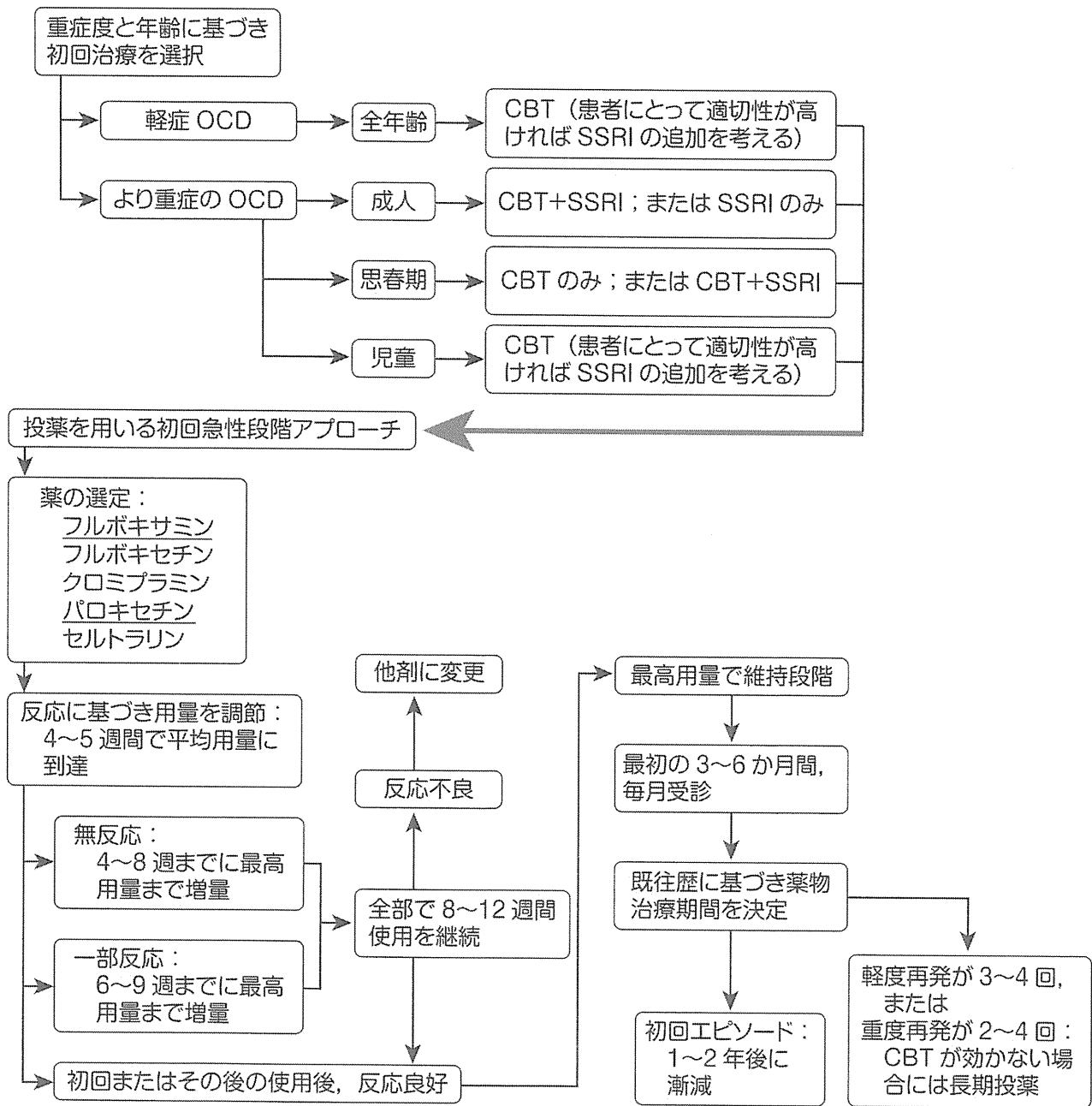


図 OCD 治療の流れ (マーチラ<sup>3)</sup>, 2008 より引用改変)  
 CBT: 認知行動療法, SRI: アナフラニール<sup>®</sup>に SSRI を加えて SRI という。

成人では 10 mg もしくは 20 mg から漸増し最大 50 mg/日まで増量する。フルボキサミン (デプロメール<sup>®</sup>) は効果, 副作用プロファイルともに成人と小児で大きな差はないとされる。いずれも小児においては体重換算で少量からの投与が現在できうる方法である。パキシル<sup>®</sup>は一時は小児への投与は禁忌であったが, 現在は緩和されている。慎重な病態把握と経過観察が必要である。SSRI の副作用としては activation syndrome (不安, 焦燥, 易刺激性, 不眠), 吐き気, 下痢, 性機能障

害, 自殺念慮などがある。フルボキサミンはチオリダジン (メレルル<sup>®</sup>), テルフェナジン (トリルダン<sup>®</sup>), シサプリド (リサモール<sup>®</sup>) や MAO 阻害薬と併用禁忌, パロキセチンもチオリダジン (メレルル<sup>®</sup>) と併用禁忌である。

クロミプラミン (アナフラニール<sup>®</sup>) は成人では最大 250 mg/日が使用されるが小児では遺尿症に準じて 6 歳未満では 1 日 10~20 mg を, また 6 歳以上では 1 日 20~50 mg を 1~2 回に分割服用する。ただし, 少量投与で開始, 症状および年齢

により適宜増減する。副作用としては抗ヒスタミン作用（過鎮静，体重増加），抗コリン作用（口渇，尿閉，便秘），抗アドレナリン作用（起立性低血圧），心毒性（QT 延長）などがある。クロミプラミンはチオリダジン（メレリル®）や MAO 阻害剤と併用禁忌である。

PANDAS の治療においては急性発症の OCD やチック障害で A 群  $\beta$  溶連菌培養が陽性の場合，10 日間のペニシリンなどの抗菌薬を内服する<sup>2)</sup>。ASO が上昇しても上記培養が陰性であれば治療しない。効果が乏しいとする報告もあり本治療は PANDAS に属する患者の個々の臨床経過に応じて考慮されるべきである。隔日 5~6 回の血漿交換，もしくは 2 回の  $\gamma$ -グロブリン投与（1 g/kg）が劇的な効果をあげたという報告<sup>2)</sup>もあるが小規模の研究であり重症例に限るべきであろう。いずれかの治療を受けた患者の 80%以上が 1 年以上のフォローで強迫症状の改善が維持されている<sup>2)</sup>。

Tourette 症候群の強迫症状に対しても重症度により SSRI が選択されるがチックの増悪をみることがあるので注意が必要である。チックに対してはハロペリドール（セレネース®），リスペリドン（リスパダール®），ピモジド（オーラップ®）などの抗精神薬が主流ではあるがこれらドパミン阻害薬は強迫性の悪化や高次機能障害を招来する可能性があり禁忌とする説もある<sup>4)</sup>。またオーラップ®と SSRI は QT 延長を起こすことがあり併用禁忌である。

### 3. 薬物療法以外の治療法

行動療法ではエクスポージャーと儀式妨害を組み合わせた，Exposure and Ritual Prevention (ERP) が用いられる。不潔，汚染恐怖，対称性保持儀式，数を数える/反復，収集，攻撃衝動には有用とされる<sup>3)</sup>。

認知療法 (CT) は几帳面さと道徳的罪悪感，病的猜疑にはとくに有用とされる<sup>3)</sup>。ERP と CT を併用した認知行動療法はすべての患者に推奨される。いずれも本療法に熟練した施設での施行が望

まれる。

## 4. ファーストラインが無効・効果不十分の時の治療戦略

### 1. 治療無効（効果不十分）の判断

治療効果の判定は当該の強迫症状の推移に基づいて行う。小児 Yale-Brown 強迫尺度を用いてもよい。

### 2. 投与量・投与期間・投与薬剤の種類の変更のしかた，多剤併用の意義

SSRI は効果発現が開始から数週間以上を要する。単剤で十分量を十分な期間投与することが原則である。最大用量で 8 週間以上の使用で効果がなければ他剤に変更する。SSRI に加えて抗不安薬としてのクロナゼパム（リボトリル®）少量（0.01~0.03 mg/kg/日），抗精神薬としてのリスペリドン（リスパダール®）少量（0.1~0.5 mg/日）の併用が症状を緩和するとの報告もある。

### 3. 薬物以外の治療法

上記認知行動療法以外に重症の OCD に対し脳深部刺激療法 (DBS) が試みられている。視床下核を標的にした DBS で明らかな効果が報告されている。頭蓋内出血を含む有害事象も合併しており慎重な検討が必要である。日本では OCD を合併した Tourette 症候群に対する本治療法が学会報告ではなされているが，いまだ研究段階だといわざるをえない。

## 文献

- 1) 齋藤万比古：子どもの強迫障害，精神療法 35：571-577, 2009
- 2) Snider LA, Swedo SE: Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 16: 359-365, 2003
- 3) マーチ JS, ミュール K: 原井宏明, 岡島美代 (訳): 認知行動療法による子どもの強迫性障害治療プログラム, 岩崎学術出版社, 東京, pp 20-21, 2008
- 4) Segawa M: Neurophysiology of Tourette's syndrome: pathophysiological consideration. *Brain Dev* 25 (Suppl 1): S62-69, 2003

## 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

日暮憲道<sup>1)</sup>、浜野晋一郎<sup>1)</sup>、田中 学<sup>1)</sup>、大場温子<sup>1)</sup>、  
黒田直宏<sup>1)</sup>、吉成 聡<sup>1)</sup>、南谷幹之<sup>2)</sup>

## 要 旨

瀬川病は小児期に著明な日内変動を呈する下肢の姿勢ジストニアで発症する常染色体優性遺伝性疾患である。L-dopa が著効するが、比較的稀な疾患であり正しく診断されていないことも多い。今回我々は、7歳時に右側に尖足が出現し、その後左側へも広がり歩行障害を呈し、当初脊髄疾患など他疾患が疑われていた11歳女兒例を経験した。症状は朝に軽度で、時間とともに増悪する日内変動が認められた。下腿に筋萎縮のない強剛様の筋緊張亢進を認め、足関節は拘縮なく他動的に背屈可能で関節可動域制限なく、ジストニアと考えられた。瀬川病を疑いL-dopa単剤治療を開始したところ症状は順調に消失した。髄液プテリジン分析ではピオプテリン、ネオプテリンの著明な低値が認められた。本疾患は治療有効性から早期診断、早期治療開始が大変重要である。症例の考察とともにその病態に関して報告する。

## はじめに

ジストニアは主力筋と拮抗筋の持続的な共収縮により異常姿勢を呈する症候である<sup>1)</sup>。瀬川病は小児期に著明な日内変動を呈するジストニアを主徴とする疾患である。少量のL-dopaによって劇的に症状改善を示すが、発症後数年以上にわたり診断されず、長期臥床の生活を強いられることも稀ではない<sup>2)</sup>。今回我々は、当初脳性麻痺や脊髄疾患、心因などが疑われた瀬川病の女兒例を経験した。治療効果の面から、その診断は患者のQOLを大きく左右する問題であるため、鑑別の注意点や病態に関して報告する。

## 症 例

【症例】11歳女兒

【主訴】両側下肢の内反尖足、歩行障害

【既往歴】妊娠経過順調で仮死なく出生、その後成長・発達は正常

【家族歴】特記すべきことなし

【現病歴】7歳の頃に右足の内反尖足が出現した。症状はその後両側へ広がり、歩行障害も認められるようになった。脳外科で脊髄係留症候群などの脊髄疾患が疑われ、脊髄MRI、膀胱内圧測定、腎シンチグラフィーが行われたが異常は認められなかった。整形外科の診察でも異常は認められず、10歳1ヶ月時に当科紹介受診した。その際、バビンスキー反射は認めなかったが、膝蓋腱反射の軽度亢進が認められた。脳性麻痺による尖足、ミオパチー、重症筋無力症による垂れ足が疑われたが、頭部MRI、MRアンギオグラフィー、反復誘発筋電図、抗アセチルコリン受容体抗体価に異常は認められなかった。心理的な要因も考えられ心療内科や心理外来での経過観察も行われたが、その後も症状は進行した。症状は朝には軽く、自力歩行が可能なおことも多かったが、昼から夜にかけて、あるいは運動後など疲労時に増悪する傾向が認められた。11歳1ヶ月時には夜間は四つ這いで移動する状態であり、精査加療目的で当科入院となった。

【入院時現症】体重 38.6kg (+0.24SD)、身長 143.8cm

(+0.05SD)。意識清明で、発語、会話や知的状態は正常。両側足関節の内反尖足を認める。下腿は強剛様筋緊張亢進を認める。足関節の他動的背屈は可能で、関節可動域制限は認めない。膝蓋腱反射の亢進やバビンスキー徴候、クローヌスなど錐体路徴候を認めない。症状は両側下腿に限局し、他部位には認めない。その他一般的身体所見、神経学的所見の異常を認めない。

【入院時検査成績】血算、一般的生化学検査所見に異常を認めない。髄液一般検査所見に異常なし。乳酸、ピルビン酸は血液、髄液ともに異常なし。血清カルニチン分画、ミオグロビンは正常。髄液ネオプテリンは1pmol/ml以下(測定感度以下)。血中アミノ酸分析はフェニルアラニンを含め正常。尿アミノ酸分析でシスチン尿症の所見を認める。

【経過】下腿の筋萎縮や錐体路徴候、足関節の拘縮は認めず、下腿三頭筋と前脛骨筋に強剛様の持続的筋収縮が認められ、これらの特徴からジストニアが考えられた。尖足は起床直後には軽度で短距離であれば自力歩行が可能であったが、軽度の運動によって悪化し歩行は困難となった。また、症状は夕から夜にかけて増強した。運動による増悪と日内変動が明らかで、他の神経所見に異常は認めず、症状や経過、発症年齢から瀬川病が考えられた。入院10日目よりレボドパ(ドパール<sup>®</sup>)内服を100 mg/日より開始した。数日毎に増量し、600 mg/日の内服から症状は明らかな改善傾向を認めた。しかし、跛行は軽度残存し短時間で疲労し、夜には尖足が増強したため、入院21日目より800 mg/日へ増量し退院となった。幻覚やジスキネジアなどの副作用は認めなかった。治療開始前に採取した検体で、他施設で測定したプテリジン分析の結果は、ネオプテリン、ピオプテリンはそれぞれ血液で2.1 nM(対照平均±SD:17.9±10.6,以下同じ)、12.5 nM(24.6±5.9)、髄液で5.4 nM(8.0-25.0)、4.0 nM(10.0-20.0)と著明な低値であり、瀬川病として矛盾のない結果であった。退院後症状は消失し、レボドパは500mg/日へ減量したが寛解が持続している。怠薬で症状は再燃するが、内服が十分であれば運動障害は消失している。

#### 考 察

瀬川病は、1971年に瀬川らによって最初に報告され、1976年に初めて“著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニー”の病名で記載された<sup>3)</sup>。通常4-8歳

で一側下肢に内反尖足を呈するジストニア姿勢で発症し、両側下肢、さらに四肢へ広がる進行性の経過をたどる<sup>4)</sup>。女性に多く、進行は10歳代には速いが、20歳代には緩徐となり、30歳代には停止する。約8割の症例で朝に軽く夜へ向かい悪化する日内変動を認める。しかし、上肢のジストニア運動を呈する症例や、特に成人発症例では日内変動や進行を認めないため、多彩な臨床像を呈する。診断は特徴的臨床症状に加え、髄液中のピオプテリン、ネオプテリンの低下、白血球中のGuanosine triphosphate cyclohydrolase- I (GCH)活性の低下(後述)を検査することが勧められるが、検査が可能な施設が限定されることからL-dopa投与による診断的治療を行うことも実際的である。L-dopa単剤で20 mg/kg/日、カルビドパ合剤で4-5 mg/kg/日で多くは症状寛解が得られる。また、現在では約60-80%の症例で遺伝子診断が可能である。

本症例は瀬川病に典型的な経過であったが、本疾患は症状の多様性や疾患の稀少性から、典型例においても正しく診断されていない例は少なくない<sup>5)</sup>。瀬川病ではしばしば腱反射亢進やクローヌスを伴うことがあるため、ジストニアではなく痙性麻痺として捉えられ、脳性麻痺や脊髄障害などと診断されていることが少なくない<sup>6)</sup>。本症例でも当初は腱反射亢進が認められ、脊髄疾患が疑われた。しかし、striate toe signに伴う母趾背屈が認められることはあるものの、バビンスキー兆候は認めず、強剛様筋緊張亢進で筋萎縮はなく、錐体路障害とは異なる性質を持つ。さらに多くの例で日内変動が明らかであり、必ず確認する必要がある。本疾患の大半の症例では少量のL-dopaで症状が消失し、適切な投与量ではドーパ誘発性ジスキネジアやwearing-off現象などの副作用がなく、その効果が持続することも特徴である。また、本症例では認めなかったが、小児期発症例では長期に放置されることによって低身長を来すことがある。これもL-dopaで予防可能である。このため本疾患では、早期診断、早期治療が大変重要であり、診断と治療開始の遅れが患者のQOLに与える影響は大きい。

瀬川病の主な原因は、14q22.1-q22.2に存在するGCH遺伝子の異常である<sup>7)</sup>。常染色体優性遺伝を呈し、ヘテロ異常によるGCH部分欠損により、活性が20%未満になると発症するとされている。GCHはTyrosine hydroxylase (TH)の補酵素である

Tetrahydrobiopterin (BH4) 合成の律速酵素であり、GCH の活性低下によって BH4 合成過程の基質が減少し、ピオプテリン、ネオプテリンが低下する(図 1)。また、BH4 は TH 以外にセロトニン合成に必要な Tryptophan hydroxylase の補酵素でもあるが、複合ヘテロ接合体では GCH 活性低下がより強く、セロトニン欠乏の症状(運動発達遅滞、体幹筋緊張低下)を伴う<sup>7)</sup>。このため、複合ヘテロ接合体患者では、脳性麻痺など非可逆性の疾患と誤診される可能性がより高く、注意を要する。本症例では入院時、髄液ネオプテリン値の著明な低下を認め、その後の診断プロセスや、早期の診断的治療の介入に有用であった。ネオプテリンは検査会社での測定が可能であり、原因不明の筋緊張亢進を認めた場合には測定する価値がある。

瀬川病の発症年齢、症状、進行などの病態には、大脳基底核の機能が思春期を境に大きく変化することが影響していると考えられている<sup>8)</sup>。線条体の発達は、直接路に関与するドパミン (DA) -D1 受容器を持つ細胞が分布する腹側部から、間接路に関与する DA-D2 受容器を持つ細胞が分布する背側の順に成熟する。従って、小児期には間接路の発達は未熟で、主に直接路が病態に関与する。一方、大脳基底核出力系は脳幹網様体脊髄路に向かう下行性経路が早期に発達し、視床から大脳皮質へ向かう上行性経路の発達は遅れる<sup>9)</sup>。さらに、黒質線条体 DA ニューロン終末における TH 活

性は小児期に高く、10-15 歳の間に急激に低下し、20 歳代前半から成人レベルに達する<sup>8)</sup>。これらの背景から、瀬川らは病態を以下のように明解に説明している<sup>4)</sup>。幼前期前半は TH 活性が高く DA 欠乏が目立たないが、学童期から思春期にかけての TH 活性の低下に伴い、線状体 DA 欠乏が顕在化する。黒質緻密質から D1 線条体直接路に対する促通作用が低下し、線条体の淡蒼球内節・黒質網様質に対する抑制作用が減弱する(図 2)。この時、視床や、歩行に重要な脚橋核の活動は抑制されておらず、歩行機能は障害されない。しかし、網様体脊髄路が過剰に抑制されるため、下肢に姿勢ジストニアとして尖足症状を発症する。その後、上行路の発達に伴い、黒質緻密質 DA ニューロンから視床下核 D1 受容器を介する入力<sup>10)</sup> が減弱し、視床下核が抑制され、淡蒼球内節に対する促通作用が減弱し、視床皮質路の脱抑制を生じ、姿勢ジストニアとは異なる動作性ジストニアや振戦が出現する。従って、思春期以降の発症では小児期と異なり、間接路、上行性経路を基盤とした症状が出現すると考えられている。さらに、L-dopa 内服前の小児に合併する低身長は、灰白隆起漏斗路 D4 受容体へ投射する DA ニューロンの活性低下と関連すると考えられている。

本症例では、瀬川病の疾患概念の理解、問診、注意深い診察により、本疾患を疑うことは可能であった。瀬川病を含めドーパ反応性ジストニアは、薬物による

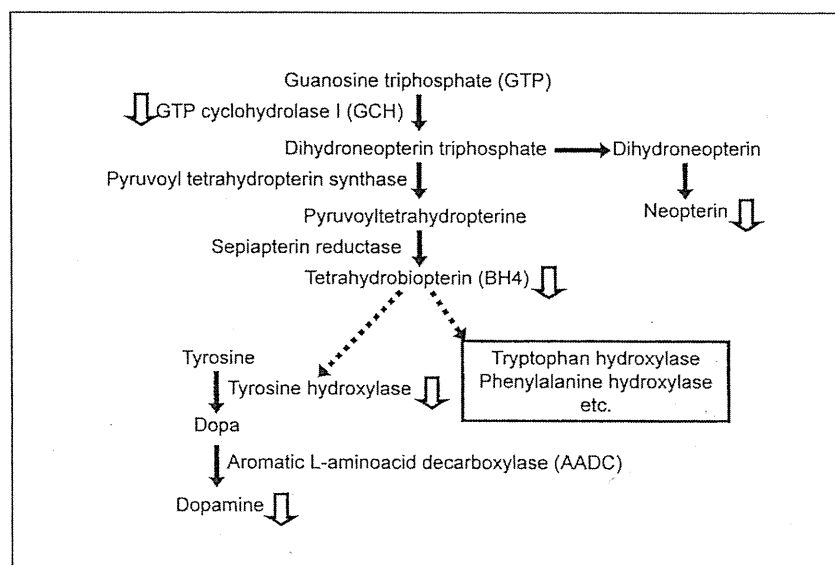


図 1 Tetrahydrobiopterin、Dopamine 合成の代謝経路の概略

波線矢印は補酵素としての関与を示す。白抜き下向き矢印は瀬川病の病態に関わる代表的変化を示す。GTP cyclohydrolase I の低下が最初の変化となる。

治療効果と、それが患者のQOLに与える影響は絶大である。非典型例も多く、原因不明の筋緊張亢進を呈する疾患では、本疾患を考慮する必要がある。特に尖足で発症するため、瘧性を呈する脳性麻痺、脊髄疾患などと診断されやすいことは銘記すべきである。

謝辞 稿を終えるにあたり、血清および髄液、尿のプテリジン分析を行って頂いた大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学の新城治夫先生に深謝いたします。

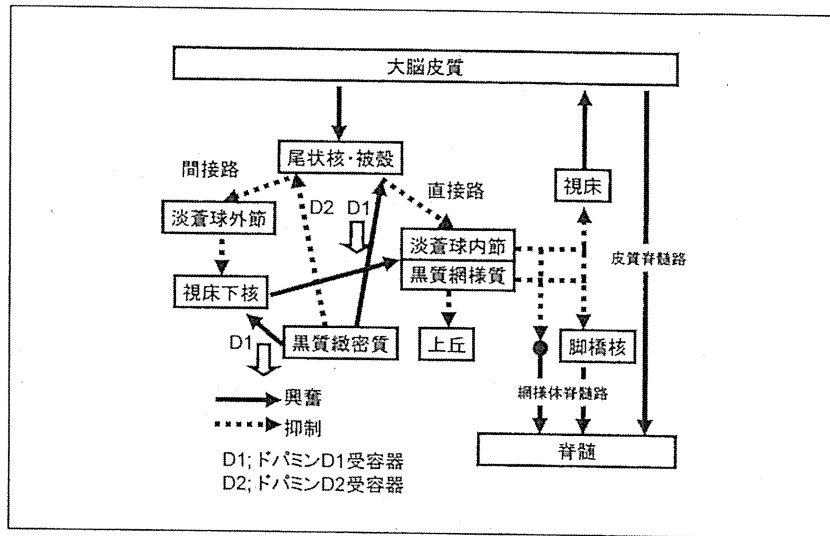


図2 大脳基底核の回路図

黒質緻密質のドーパミンニューロンは線条体、視床下核へ入力しており、D1受容器は促進性、D2受容器は抑制性の調節を担っている。その他のニューロンでは主にグルタミン酸が促進性、 $\gamma$ アミノ酪酸(GABA)が抑制性の調節を行っている。瀬川病では白抜き下向き矢印で示す部分で、ドーパミンD1受容器を介す促進作用の減弱が生じている。

参考文献

- 1) Fahn S, Marsden CD, Calne DB: Classification and investigation of dystonia. Movement disorders. Butterworths, London, 332-358, 1987
- 2) Jan MMS: Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. Pediatr Neurol 31 : 298-303, 2003
- 3) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Advances in neurology. Vol 14. Raven Press, New York, 215-233, 1976
- 4) 瀬川昌也: 瀬川病. Brain Nerve 60:5-11, 2008
- 5) Nygaard TG, Waran SP, Levine RA, et al.: Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. Pediatr Neurol 11:236-240, 1994
- 6) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N: Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). Ann Neurol 54(Suppl 6):S32-S45, 2003
- 7) Furukawa Y, Kish SJ, Bebin EM, et al.: Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP-cyclohydrolase I gene mutations. Ann Neurol 44:10-16, 1998
- 8) 野村芳子: 不随意運動の臨床-小児例-. 脳と発達 29:199-205, 1997
- 9) 島史雄, 石堂克哉, 加藤元博: 不随意運動と大脳基底核遠心路-ジストニーに対する定位脳手術の経験から-. 脳と発達 29:206-212, 1997
- 10) Kreiss DS, Mastropietro CW, Rawji SS, et al.: The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. J Neurosci 17:6807-6819, 1997



# A case with Segawa disease—A often misdiagnosed disease and its pathophysiology

Norimichi Higurashi<sup>1)</sup>, Shin-ichiro Hamano<sup>1)</sup>, Manabu Tanaka<sup>1)</sup>, Atsuko Oba<sup>1)</sup>,  
Naohiro Kuroda<sup>1)</sup>, Satoshi Yoshinari<sup>1)</sup>, Motoyuki Minamitani<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neurology and <sup>2)</sup> Division of Child Health and Human Development,  
Saitama Children's Medical Center

We report here a girl patient with Segawa disease. Her initial symptom was equines foot in the right appeared at the age of 7. Subsequently, the symptom also developed in the left, resulted in gait disturbance. She was initially suspected as having spinal cord disease or psychological problems, and correct diagnosis had not been made for a few years. When she was hospitalized at the age of 11, she presented gait disturbance with bilateral leg stiffness and equinus posture. However, spasticity, muscle atrophy and joint contracture were not observed in her legs. Her symptoms were mild in the morning, but worsened later in the day. We suspected Segawa disease because of her typical dystonic symptoms and decreased neopterin concentration in her cerebrospinal fluid. L-dopa dramatically alleviated her symptoms. Segawa disease is a dominantly-inherited disease characterized by progressive dystonia with diurnal fluctuation and dramatic responsiveness to L-dopa. Misdiagnosis is not uncommon because of its rarity and similarity of symptoms to spastic plegia. Early diagnosis of this treatable disease is important for reducing suffering of the patients.

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総合研究報告書  
平成 24 年 3 月  
主任研究者  
所 属 大阪市立大学大学院  
部 署 医学研究科発達小児医学  
住 所 大阪市阿倍野区旭町1-4-3  
氏 名 新宅 治夫

厚生労働省 健康局疾病対策課 難治性疾患克服研究事業



