

ウイルソン病

1. 主要症状および臨床所見

病型分類を表 1 に示す.

- ① 肝障害：易疲労性，黄疸，下肢の浮腫などの肝障害に基づく症状が出現する．無症状で検査上の肝酵素の上昇のみを認める症例も存在する．画像検査での脂肪肝や肝硬変の像を呈する．最重症型は，意識障害と溶血を伴い急速に肝不全が進行する劇症肝炎型であり，全症例の 4-7% に存在する．早期に診断し治療を開始しないと死亡する危険が高い．また，溶血を来しながらも肝不全・劇症型とならない症例もみられる．
- ② 神経症状：構音障害が最も多く，歩行障害，羽ばたき振戦，知能障害なども高い頻度にて認められる．他にジストニア，仮性硬化症なども呈する．
- ③ 眼症状：Kayser-Fleishcer 角膜輪は本症に特徴的所見である．しかし，年少例や軽症例では見られないこともある．
- ④ その他：精神症状（うつ状態，感情不安定など），血尿などで発症することがある．

2. 検査所見

特殊検査としては，血清セルロプラスミン値低下，血清銅値低下（溶血を伴う場合は正常もしくは高値）および尿中銅排泄量増加が特徴的である．これらの検査にて診断がつかない場合は，肝銅含量測定，*ATP7B* 遺伝子解析を行なう．

3. 診断基準（表 2）

- ① 血清セルロプラスミン値低下（20mg/dl 以下）と尿中銅排泄量増加（100 μ g/日，1.5 μ g/kg/日または 0.2 μ g/mg creatinine 以上）を認めれば，本症と診断して治療を開始して良い．
- ② 約 5% の症例に血清セルロプラスミン正常例が存在することと，尿中銅排泄量は 4-5 歳以下の年少例では有意な増加が見られないことがある点は注意が必要である．
- ③ 確定診断法としては，肝銅含量測定が最も信頼性が高い．肝組織中の銅含量が 200 μ g/g wet tissue または 250 μ g/g dry tissue 以上であれば Wilson 病と診断できる．
- ④ *ATP7B* 遺伝子解析にて両方のアリルに変異が認められれば Wilson 病と診断を確定できる．しかし，Wilson 病症例の 10-15% に変異が同定できない症例が存在する．

4. 鑑別診断

Menkes 病，無セルロプラスミン血症，胆汁うっ滞性肝硬変，自己免疫性肝炎，パーキンソン病など

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 清水教一

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

表1. Wilson病の病型分類

① 肝型

肝機能障害に基づく症状あるいは肝酵素の上昇などにて発症した症例.

1)一過性肝障害型

急性あるいは亜急性肝炎様症状を一過性に呈する.

2)慢性肝障害型

慢性肝炎様症状あるいは肝硬変の病像を呈する.

3) 劇症肝炎型

急性肝不全あるいは劇症肝炎の状態を呈するもの. 溶血を伴う.

4)溶血を伴う型

溶血にて発症したり, 溶血を来しながらも劇症型とならない症例.

② 神経型

既往および経過中に全く肝症状の出現や肝機能障害がなく, 神経症状のみにて発症する症例.

③ 肝神経型

神経症状および肝症状, 肝機能障害がともに認められる症例. これらは同時にあるいは時間差を持って出現する.

④ 発症前型

家族内検索にて症状あるいは肝酵素や画像検査での異常が出現する前に診断された例.

表2. Wilson病の診断基準

検査所見

| | |
|---------------|--|
| 1.肝銅含量 | $\geq 200\mu\text{g/g}$ wet tissue or $250\mu\text{g/g}$ dry tissue |
| 2.血清セルロプラスミン値 | $\leq 20\text{mg/dl}$ |
| 3.尿中銅排泄量 | (1) $\geq 100\mu\text{g/day}$ (2) $\geq 1.5\mu\text{g/kg/day}$ (3) $\geq 0.2\mu\text{g/mg creatinine}$ |

診断基準

上記検査所見 1, 2, 3のうち2つ以上を満たせばWilson病と診断して良いと考える。
ただし、肝銅含量の増加が認められればWilson病と診断できる。
3歳未満の症例の場合は、1+2あるいは2+遺伝子診断が必要となる

(藤井秀樹 1997より引用改変)

重症度分類

アミノ酸代謝異常症，尿素サイクル，脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症，高乳酸血症，糖原病，ウイルソン病，ガラクトース血症では

診断の契機

新生児マススクリーニングで異常が指摘された 1点
家族内検索で診断された 1点

発症時期

新生児期に発症した 3点
乳幼児期に発症した 2点
学童期以降に発症した 1点

臨床経過と治療

反復して症状を呈した 1点
診断後も画像所見，検査異常がある。 1点
急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要としたことがある 3点
精神運動発達遅滞，神経筋症状をみとめる 2点
食事療法が必要である 2点
継続的薬物療法が必要である 2点
移植医療が必要である 3点

1-3点が軽症とする。

4-6点が重症とする。

7点以上を最重症とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員代表 深尾敏幸

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------------|---|-----------------|---|--------|-----|-------|-----------|
| 新宅治夫 | テトラヒドロピオプテリン(BH4)代謝障害 | 遠藤文夫 | 別冊先天代謝異常症候群(第2版)上アミノ酸代謝異常 | 日本臨床 | 大阪 | 2012 | 154-158 |
| 新宅治夫 | 芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症 | 遠藤文夫 | 別冊先天代謝異常症候群(第2版)上アミノ酸代謝異常 | 日本臨床 | 大阪 | 2012 | 299-302 |
| 藤岡弘季、新宅治夫 | チロシン水酸化酵素(TH)欠損症 | 遠藤文夫 | 別冊先天代謝異常症候群(第2版)上アミノ酸代謝異常 | 日本臨床 | 大阪 | 2012 | 303-306 |
| 新宅治夫 | グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼI(GTPCH)欠損症 | 遠藤文夫 | 別冊先天代謝異常症候群(第2版)上アミノ酸代謝異常 | 日本臨床 | 大阪 | 2012 | 307-311 |
| 濱崎考史、新宅治夫 | セピアプテリン還元酵素欠損症 | 遠藤文夫 | 別冊先天代謝異常症候群(第2版)上アミノ酸代謝異常 | 日本臨床 | 大阪 | 2012 | 312-315 |
| 瀬戸俊之、新宅治夫 | γ-アミノ酪酸代謝異常、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症 | 遠藤文夫 | 別冊先天代謝異常症候群(第2版)上アミノ酸代謝異常 | 日本臨床 | 大阪 | 2012 | 293-295 |
| 新宅治夫 | 先天代謝異常マス・スクリーニング | 平野慎也 | 新生児の臨床検査・基準値ディクショナリー | メディカ出版 | 大阪 | 2012 | 289-295 |
| 新宅治夫 | フェニルケトン尿症 | 小児内科・小児外科編集委員会 | 小児疾患の診断治療基準(第4版) | 東京医学社 | 東京 | 2012 | 140-141 |
| 小松祥子、他 | PKUの患者さんのための楽しいレシピ | 新宅治夫 | 管理栄養士の卵が考えた患者さんのための楽しいレシピ | アディス | 大阪 | 2013 | 1月15日 |
| 伊藤康、小国弘量 | グルコーストランスporter 1欠損症候群 | 大橋十也 | 小児内科 | 東京医学社 | 東京 | 2012年 | 1682-1686 |
| 伊藤康、小国弘量 | グルコーストランスporter 1欠損症候群 | 遠藤文夫 | 日本臨床 別冊 新領域別症候群シリーズ | 日本臨床社 | 東京 | 2012年 | 836-839 |
| 伊藤康 | 先天代謝異常症: GLUT-1欠損症候群 (GLUT-1 deficiency syndrome) | 鈴木則宏、梶龍兒、吉良潤一ほか | 今日の神経疾患治療指針 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2013年 | 3月発行予定 |
| 大竹 明 | ミトコンドリア病: 概論. | 遠藤文夫 | 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天代謝異常症候群(第2版) 下-病因・病態研究、診断・治療の進 | 日本臨床社 | 大阪 | 2012 | 623-630 |
| 大竹 明 | ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体I欠損症. | 遠藤文夫 | 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天代謝異常症候群(第2版) 下-病因・病態研究、診断・治療の進 | 日本臨床社 | 大阪 | 2012 | 631-637 |
| 杉江秀夫 | 糖質代謝異常: 概論 | 遠藤文夫 | 先天代謝異常症候群(第2版) | 日本臨床 | 東京 | 2012 | pp7-13 |
| 杉江秀夫、杉江陽子 | ホスホグルコムターゼ欠損症 | 遠藤文夫 | 先天代謝異常症候群(第2版) | 日本臨床 | 東京 | 2012 | pp75-7 |
| 杉江秀夫、杉江陽子 | ホスホグリセリンサンキナーゼ欠損症 | 遠藤文夫 | 先天代謝異常症候群(第2版) | 日本臨床 | 東京 | 2012 | pp81-4 |
| 福田 冬季子 | ファンconi・ビッケル(Fanconi-Bickel)症候群 | 遠藤文夫 | 先天代謝異常症候群(第2版) | 日本臨床 | 東京 | 2012 | 78-80 |
| 福田 冬季子 | グリコーゲンシンターゼ欠損 | 遠藤文夫 | 先天代謝異常症候群(第2版) | 日本臨床 | 東京 | 2012 | 71-74 |
| 森雅人、杉江秀夫 | ミトコンドリア病 | 小林祥泰、水澤英洋 | 神経疾患最新の治療 2012-2014 | 南江堂 | | 2012 | pp340-4 |
| 小須賀基通、奥山虎之 | ムコ多糖症 | 五十嵐隆 | 小児疾患の診断基準 | 東京医学社 | 東京 | 2012 | 168-169 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|----------------------|--------|---------------------|------|
| Shintaku H, Ohwada M | Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. | Brain Dev. | | 2012 | |
| Shintaku H, Ohwada M | Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in | Brain Dev. | | Epub ahead of print | 2012 |
| Shintaku H | [Pediatric neurotransmitter disease in | No To Hattatsu | 44 (5) | 361-7 | 2012 |
| Shintaku H | Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations.: Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations. | J Hum Genet. | 57(3) | 159-60 | 2012 |
| 新宅治夫 | フェニルケトン尿症、BH4反応性高Phe血症、BH4欠損症 | 小児科 | 5 (10) | 1281-1287 | 2012 |
| 新宅治夫 | フェニルケトン尿症の新しい治療法 | 日本小児科医学会報 | 43 | 163-166 | 2012 |
| Numata Y, Onuma A, Kobayashi Y, Sato-Shirai I, Tanaka S, Kobayashi S, Wakusawa K, Inui T, Kure S, Haginoya K | Brain magnetic resonance imaging, and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia. | Dev Med Child Neurol | 12013 | 167-172 | 2012 |
| Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Stanier P, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Copp AJ, Greene NDE, Tominaga T, | Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. | Hum Mol Genet. | 21 | 1496-1503 | 2012 |
| Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito H, M.D., Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, | Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. | Neurology | 78 | 803-810 | 2012 |
| Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y, Costello and CFC syndrome study group | Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. | Am J Med Genet A. | 158 | 1083-1094 | 2012 |
| Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Numata Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N Fujiwara I, Kure S | Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome. | J Neurol Sci. | 315 | 77-81 | 2012 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| | | | | | |
|---|--|-------------------|----------------|------------|-------|
| Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. | Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. | Mol Genet Metab. | 105 | 553-558 | 2012 |
| Moriya K, Suzuki M, Watanabe Y, Takahashi T, Aoki Y, Uchiyama T, Kumaki S, Sasahara Y, Minegishi M, Kure S, Tsuchiya S, Sugamura K, | Development of a multi-step leukemogenesis model of MLL-rearranged leukemia using humanized mice. | PLoS One | 7 | e37892 | 2012 |
| Uchida N, Sakamoto O, Irie M, Abukawa D, Takeyama J, Kure S, | Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. | Tohoku J Exp Med. | 227 | 69-72 | 2012 |
| Saito Y, Aoki Y, Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP, Imaizumi M, Rikiishi T, Sasahara Y, Kure S, Niihori T, Tsuchiya S, | Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. | Leuk Res. | 36 | 1009-1015 | 2012 |
| 伊藤康、小国弘量、大澤眞木子 | 家族性グルコーストランスポーター1欠損症候群 | 東女医大誌 | 83,Extra | 3月発行 予定 | 2013年 |
| 高柳正樹 | 有機酸代謝異常の乳児 意識障害、痙攣。 | 小児科学レクチャー | 1 | 189-193 | 2011 |
| 高柳正樹 | 有機酸代謝異常症 | 小児科学レクチャー | 1 | 96-102 | 2011 |
| 川内 恵美, 高柳 正樹 | グリセロール不耐症 | 日本臨床別冊 | 先天代謝異常症候群(上) : | 472-474 | 2012 |
| 川内 恵美, 高柳 正樹 | グリセロールキナーゼ欠損症 | 日本臨床別冊 | 先天代謝異常症候群(上) : | 468-471 | 2012 |
| 高柳 正樹。 | 先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割 | 日本医事新報 | 4612号 | 50-51 | 2012 |
| 高柳正樹,村山圭,長坂博範,真山義民、鶴岡智子、藤浪綾子 | 先天性有機酸代謝異常症全国調査(1990-1999) | 日本マス・スクリーニング学会誌 | 19 | 243-248 | 2009 |
| Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, | Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. | Brain Dev | 34(2) | 115-7 | 2012 |
| Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K | Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. | Eur J, Endocrinol | 166(2) | 235-240 | 2012 |
| Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka | Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. | Brain Dev | 34(10) | 861-5 | 2012 |
| Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R | Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain | Mol Genet Metab | 106(4) | 474-7 | 2012 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| | | | | | |
|--|---|---|---------|---------|------------------------------------|
| Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, Ohtake A, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H | Detection of $\Delta(4)$ -3-oxo-steroid 5 β -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. | J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci | 900(1) | 24-31 | 2012 |
| Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, | Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. | J Inherit Metab Dis | 36(1) | 75-81 | 2013 |
| Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, | Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1(AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. | J Inherit Metab Dis | inpress | | 2012 Nov 16. [Epub ahead of print] |
| Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, | Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. | Clin Chim Acta | 416 (1) | Sep-54 | 2013 |
| Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S | Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay | Molecular Genetics and Metabolism | 107 | 87-91 | 2012 |
| Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S | Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency | Molecular Genetics and Metabolism | 107 | 237-240 | 2012 |
| Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S | Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1 | Anal Bioanal Chem | 10 | Online | 2012 |
| Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T | Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication | Pediatrics | | Online | 2012 |
| 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三鶯雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介 | タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値 -各指標の施設間差の検討- | 日本マス・スクリーニング学会誌 | 22(1) | 49-60 | 2012 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|----------|-----------|------|
| 山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 臼田信光, 山口清次 | 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討 | 日本マス・スクリーニング学会誌 | 221) | 29-34 | 2012 |
| 山口清次 | 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について | 臨床検査 | 56(7) | 770-776 | 2012 |
| 山口清次 | タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状 | 小児科 | 53 | 1101-1110 | 2012 |
| 山口清次 | 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入 | 公衆衛生 | 76(11) | 853-857 | 2012 |
| Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H | Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy | Muscle Nerve | 45 | 436-40 | 2012 |
| Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I | Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology | Neuromusc Disord | 22 | 389-93 | 2012 |
| 杉江秀夫, 杉江陽子, 福田冬季子 | 代謝性筋疾患のメタボローム解析 | Clinical Neuroscience | 30 | 1428-9 | 2012 |
| 福田冬季子 | 運動器疾患 代謝性ミオパチー | 小児内科 | 44巻 | 804-805 | 2012 |
| Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi | Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency whoshare a mutation c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass | JIMD reports | 3 | 107-115 | 2012 |
| Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. | Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. | Hum Mutat | In press | | |
| Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S | Intracellular in vitro acylcarnitine cylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1 | Anal Bioanal Chem | In press | | |
| 深尾敏幸 | 低血糖症 | 小児科診療 | 76 | 79-84 | 2013 |
| 深尾敏幸 | 脂肪酸代謝異常症, ケトン体代謝異常症の最近の進歩. | 日児誌 | 116 | 1801-1812 | 2012 |
| 深尾敏幸 | Alu配列の関連した遺伝子異常が遺伝性疾患を引き起こす. | 実験医学 | 9 | 2240-2246 | 2012 |
| 深尾敏幸 | 遺伝病遺伝子診断のピットフォール | 小児内科 | 44 | 1614- | 2012 |
| 小須賀基通, 奥山虎之 | 酵素補充療法 | 小児科診療 | 76 | 145-150 | 2013 |
| Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yab H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima | Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. | Mol Genet Metab | 107 | 513-520 | 2012 |
| Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. | Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. | J Dermatol Sci. | 68 | 36-44 | 2012 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| | | | | | |
|---|--|--------------------------|----------|----------|------|
| Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon | Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. | Mol Genet Metab. | 107 | 136-144. | 2012 |
| D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. | Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry | Eur J Pediatr. | 171 | 911-919 | 2012 |
| Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto | Kohno S Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. | Ren Fail. | 34 | 566-570 | 2012 |
| Katsuren K, Nakamura K, Ohta T | Effect of body mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. | Pediatrics International | 54 | 200-204 | 2012 |
| Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F | Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. | Human Genetics | in press | | 2013 |
| Lee D, Oka T, Hunter B, Robinson A, Papp S, Nakamura K, Srisakuldee W, Nickel BE, Light PE, Dyck JRB, Lopaschuk GD, Kardami E, Opas M, and Michalak M | Calreticulin induces dilated cardiomyopathy. | Plos One | in press | | 2013 |
| Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F. | VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly | RSV infection | in press | | 2013 |
| Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, | p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. | Neurol | in press | | 2013 |
| Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S | Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. | Hum. Genet. | in press | | 2013 |

V. 研究成果の刊行物・別刷

II アミノ酸代謝異常

高フェニルアラニン血症

テトラヒドロbiopterin (BH₄)代謝障害

Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism

Key words : テトラヒドロbiopterin, BH₄, 高フェニルアラニン血症,
神経伝達物質, プテリジン

新宅 治夫

はじめに

テトラヒドロbiopterin (tetrahydrobiopterin: BH₄)代謝障害は、3種の芳香族アミノ酸 [フェニルアラニン(Phe), チロシン(Tyr), トリプトファン(Trp)]水酸化酵素に共通の補酵素であるBH₄の生合成系または再生系酵素の先天的な異常によりBH₄の欠乏をきたす遺伝性疾患である¹⁾。一般には高フェニルアラニン血症(高Phe血症: 血中Phe値2 mg/dL以上)を伴うものを指しているが、広義には高Phe血症を伴わないものも含まれる²⁾。前者はフェニルケトン尿症(phenylketonuria: PKU)と異なり、低フェニルアラニン食による血清Phe値のコントロールにもかかわらず、重症で進行性の中樞神経症状が発症するため、1975年Smithら³⁾により異型フェニルケトン尿症として報告された。以後、異型PKU, 悪性PKU, 悪性高Phe血症など様々な病名が付けられたが、早期治療により予後良好であることからBH₄欠損症に統一された。後者は瀬川病(ドーパ反応性ジストニア: DRD) (OMIM#128230)と2001年に発見されたセピアプテリン還元酵素(sepiapterin reductase: SR, EC 1.1.1.153)欠損症(OMIM*182125)で、中樞神経症状のみで高Phe血症を伴わないため新生児マス・スクリーニングでは発見できない。

本稿では、高Phe血症を伴うBH₄欠損症についてのみ解説する(瀬川病(GTPCH欠損症), SR欠損症は別稿を参照)。

1. 概念・定義

BH₄代謝異常症はBH₄の合成系あるいは再生系の酵素をコードする遺伝子の異常によりBH₄の欠乏をきたす遺伝性の疾患である^{4,5)}。BH₄は、3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素として作用するため、BH₄代謝障害はフェニルアラニン水酸化酵素(phenylalanine-4-hydroxylase: PAH) (EC 1.14.16.1)の障害による高Phe血症だけでなく、同時にチロシン水酸化酵素(EC 1.14.16.2)とトリプトファン水酸化酵素(EC 1.14.16.4)の障害による神経伝達物質の欠乏をきたすため重篤な中樞神経症状を発症する。

2. 疫学

日本におけるBH₄欠損症の頻度は170万人に1人で、新生児マス・スクリーニングで発見される高Phe血症の約5%程度と考えられる。これまで約40人程度の患者が報告されているが地域による偏りはなく北海道から沖縄まで広く分布している。新生児マス・スクリーニングで発見される高Phe血症におけるBH₄欠損症の発見頻度は世界的には2%程度と我が国に比べて低くみえるが、これは欧米ではPKUの頻度が高いため、Blauら⁶⁾の報告ではこれまで約500人程度の患者が登録されており、一般の人口に占めるBH₄欠損症の頻度としては日本も欧米とほぼ同等と考えられる。

表1 ヒトにおけるBH₄代謝酵素と遺伝子(文献⁷⁾より引用)

| enzyme | EC No.* | molecular mass | amino acids per subunit | gene symbol | chromosome location | No. of exons |
|--------|-----------|-----------------------|-------------------------|-------------|---------------------|--------------|
| GTPCH | 3.5.4.16 | 279-kDa homodecamer | 250 | <i>GCH1</i> | 14q22.1-q22.2 | 6 |
| PTPS | 4.6.1.10 | 97.5-kDa homo-hexamer | 145 | <i>PTS</i> | 11q22.3-q23.3 | 6 |
| SR | 1.1.1.153 | 56-kDa homodimer | 261 | <i>SPR</i> | 2p14-p12 | 3 |
| PCD | 4.2.1.96 | 47.6-kDa homotetramer | 103 [†] | <i>PCBD</i> | 10q22 | 4 |
| DHPR | 1.6.99.7 | 51.5-kDa homodimer | 244 | <i>QDPR</i> | 4p15.3 | 7 |

* EC number and symbols are approved by the nomenclature committees. [†] Without the starting methionine.

3. 病因・病態

BH₄代謝異常症は、プテリジン誘導体であるBH₄の再生系の障害と合成系の障害に大別され、これまでに5つの酵素の遺伝子の異常が報告されている^{2,4,5)}(表1)。この中で高Phe血症を伴うものは以下に述べる4つの酵素欠損症で、いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる先天代謝異常症である^{1,2,4,5)}。

1) BH₄合成系障害(disorders of tetrahydrobiopterin synthesis)(図1)

BH₄はグアノシン三リン酸(GTP)から4段階の反応を経て生合成される。最初の反応はGTPシクロヒドロラーゼI(GTP cyclohydrolase I: GTPCH)(EC 3.5.4.16)によりGTPからジヒドロネオプテリン三リン酸(dihydroneopterin triphosphate: NH₂P₃)が合成され、次に6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素(6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase: PTPS)(EC 4.6.1.10)により6-ピルボイルテトラヒドロプテリン(PTP)が合成される。この2つの合成酵素については各々欠損症が報告されている。第3の反応はセピアプテリン還元酵素(SR)/アルドース還元酵素(AR)あるいはアルドースケト還元酵素(AKR1C3)(EC 1.1.1.153)により、第4の反応はSR/アルドースケト還元酵素(AKR1B1)により触媒されBH₄が合成される⁷⁾。

a. GTPCH欠損症(McKusik 233910)

(1) 頻度：世界でもまれで20例(4%)が報告されている⁶⁾にすぎず、我が国でも新生児マス・スクリーニングが始まってから30年以上見つかっていなかったが、2011年第1例が発見

された⁸⁾。

(2) 病因：BH₄生合成の最初の酵素の欠損症でNH₂P₃もBH₄も合成されないため、体液中のプテリジン分析ではネオプテリン(neopterin: N)もビオプテリン(biopterin: B)値も低下するが、N/B比は正常である。

(3) 診断：BH₄経口負荷試験(10 mg/kg)で、血中Pheは負荷後4-8時間で正常値(2 mg/dL以下)まで低下する。体液中プテリジン分析ではNとBがともに低値であるが、そのN/B比は正常である。

(4) 治療：PTPS欠損症と同じである。

b. PTPS欠損症(McKusik 261640)

(1) 頻度：国際的にBH₄欠損症の中で最も頻度が高く(52%)⁶⁾、我が国で発見されたBH₄欠損症41例のうち35例(85%)がPTPS欠損症であった。

(2) 病因：BH₄生合成系の2番目の酵素の欠損症でNH₂P₃からBH₄が合成されず、蓄積したNH₂P₃がジヒドロネオプテリン(NH₂)となりBH₄が減少する。血液・髄液・尿などのプテリジン分析でNが増加しBが減少するためN/B比は著しく高値となる。

(3) 診断：BH₄経口負荷試験(10 mg/kg)で、血中Pheは負荷後4-8時間で正常値まで低下する。体液中プテリジン分析ではN/B比は著明な高値となる。

(4) 治療：血中Phe濃度のコントロールと同時に神経伝達物質の補充療法が必要である。BH₄は血液脳関門を通過しにくいいため、BH₄単独では中枢神経症状を予防することはできない。そのためBH₄は血中Phe濃度をコントロールす

る目的で投与されている。BH₄は2-10mg/kg/dayを投与すると普通食でも血中Phe濃度を正常に保てる。L-ドーパは末梢のアミノ酸脱炭酸酵素の阻害剤(カルビドーパ)と併用する場合の投与量は5-15mg/kg/dayである。5-ヒドロキシトリプトファン(5-hydroxy tryptophan: 5-HTP)は3-13mg/kg/dayが標準的な投与量である²⁾。5-HTPは薬剤としては認められておらず、実験用試薬か、海外で健康補助食品として販売されている5-HTPカプセルを使用する。いずれも1日量を3-4分割して投与する。

2) BH₄再生系障害(図1)

BH₄は芳香族アミノ酸水酸化反応で水素を供与した後、プテリン-4 α -カルビノルアミン脱水酵素(pterin-4 α -carbinolamine dehydratase: PCD)(EC 4.2.1.96)によりキノノイド-ジヒドロピオプテリン(quinonoid-dihydrobiopterin: qBH₂)になる。このqBH₂はジヒドロプテリジン還元酵素(dihydropteridine reductase: DHPR)(EC 1.6.99.7)により再びBH₄に再生される。

a. PCD欠損症⁹⁾(McKusik 264070)

(1) 頻度: 現在BH₄投与に反応する高Phe血症で7-ピオプテリンが尿中に多量に排泄される症例は世界で22例(4%)⁶⁾報告されている。我が国では発見されていない。

(2) 病因: この酵素の欠損によりqBH₂が合成されず7-ピオプテリンが生成される。しかし非酵素的にもある程度qBH₂合成が進むためBH₄欠乏はそれほど強くないと考えられている。

(3) 診断: BH₄経口負荷試験により血中Phe値の低下と、体液中7-ピオプテリンの増加を認める。

(4) 治療: 高Phe血症は一過性であり治療を必要とすることはまれであるが、臨床症状を認

める場合は治療が必要である。

b. DHPR欠損症(McKusik 261630)

(1) 頻度: BH₄欠損症の中でDHPRは最初に発見された欠損酵素で、頻度は2番目に高い(31%)⁶⁾が、我が国では41例中5例(12%)と欧米に比べその頻度はやや低い。

(2) 病因: DHPR欠損症では基質であるqBH₂が利用されず非酵素的にBH₂になり、更に酸化されてBとなるため体液中でBが増加しているが、活性型のBH₄は低下するため芳香族アミノ酸水酸化反応は障害される。

(3) 診断: BH₄経口負荷試験により血中Phe値の低下を認めるが、負荷したBH₄が再利用されないため一過性であったり低下が認められないこともあるので注意が必要である。確定診断にはDHPR活性の測定が必要である。

(4) 治療: BH₄, L-ドーパ, 5-HTPの投与が勧められる。しかしBH₄投与で血中Phe濃度のコントロールができない場合、Phe制限食を併用する。またしばしば葉酸の低下が起こることが知られており、このような症例に活性型の葉酸(ロイコボリン(商品名))が有効であると報告されている⁵⁾。

おわりに

BH₄代謝異常症は、新生児マス・スクリーニングにより高Phe血症として発見されるため、早期診断・早期治療が可能であり良好な経過が期待できるようになった。しかし、治療は生涯にわたり必要で小児慢性特定疾患医療給付が切れる成人以後も治療の継続が必要であるが、治療薬のBH₄製剤(ピオプテン[®])は高価であり難病指定など公的な対策が望まれる。

■ 文 献

- 1) Shintaku H: Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 3: 123-131, 2002.
- 2) 新宅治夫: バイオプテリンと小児神経疾患. *脳と発達* 41(1): 5-10, 2009.
- 3) Smith I, et al: New variant of phenylketonuria with progressive neurological illness unresponsive to phenylalanine restriction. *Lancet* i: 1108-1111, 1975.
- 4) Thöny B, Blau N: Mutations in the BH₄-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4 α -dehydratase, and

- dihydropteridine reductase. *Hum Mutat* **27**: 870–878, 2006.
- 5) 新宅治夫：BH₄欠乏症の分子遺伝学. *日マス・スクリーニング会誌* **14**: 9–16, 2004.
 - 6) Blau N, Dhondt JL: BIODDEF: International database of tetrahydrobiopterin deficiencies. In: *PKU and BH₄; Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin* (ed by Blau N), p 701–706, SPS Publications, Heilbronn, 2006.
 - 7) Blau N, et al: Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases* (ed by Scriver CR, et al), p 1725–1776, McGraw Hill, New York, 2000.
 - 8) 佐藤寛記ほか：新生児マススクリーニングをきっかけに診断された本邦初の GTPCH 欠損症の 1 例. *日小児会誌* **116**: 268, 2012.
 - 9) Curtius HC, et al: 7-substituted pterins. *J Biol Chem* **265**: 3923–3930, 1990.

II アミノ酸代謝異常

カテコールアミン, セロトニン代謝異常

芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC) 欠損症

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

Key words : 芳香族アミノ酸, 脱炭酸酵素, カテコールアミン, セロトニン,
神経伝達物質病

新宅治夫

はじめに

芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素(aromatic L-amino acid decarboxylase: AADC)は芳香族アミノ酸から酸を取り除いて生体活性アミンを産生する酵素である。この酵素の欠損症はカテコールアミンやインドールアミン(セロトニン)などの神経伝達物質の産生が低下し中枢神経障害が発症する極めてまれな遺伝性疾患で、1990年イギリスのHylandとClaytonによって最初に報告された¹⁾。厚生労働省は難病対策として難治性疾患克服研究事業で行った‘小児神経伝達物質病研究班’の成果を難治性疾患研究班情報(研究奨励分野)として難病情報センターを通じてホームページ[<http://www.nanbyou.or.jp/entry/615>]上に公開している。

1. 概念・定義

AADCはL-ドーパ(dihydroxy phenylalanine: DOPA)をドーパミンに、5-ヒドロキシトリプトファン(5-hydroxy tryptophan: 5-HTP)をセロトニン(5-hydroxy tryptamine: 5-HT)に脱炭酸化する酵素であり、神経伝達物質であるドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリン、セロトニンの合成に必須の酵素である。その欠損症の典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間欠的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、髄液中のホモバニ

リン酸(homovanillic acid: HVA)および5-ヒドロキシインドール酢酸(5-hydroxyindolacetic acid: 5-HIAA)の低値など特徴的な所見で診断される。ドーパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で、多くは寝たきりで発語のない状態に留まる。

2. 疫学

2009年度に施行された厚生労働省の難治性疾患克服研究事業‘小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究班’(主任研究者: 新宅治夫)による全国調査では患者として明らかになったのは2家系の3人であった²⁾。極めてまれな遺伝性疾患で世界の報告でも100例に満たない²⁾。このため日本のAADC欠損症の患者家族は‘小児神経伝達物質病家族会(JPND: 代表 山田章子)’を立ち上げAADC欠損症以外の小児神経伝達物質病全般にかかわる希少疾患患者家族にホームページ[<http://www.jpnd.org/index.html>]を通じて情報提供を行っている。

3. 病因・病態

1) 病因

7p12.1-p12.3に存在するAADC酵素タンパクをコードする遺伝子の異常に起因する遺伝性疾患で常染色体劣性の遺伝形式をとる。AADC活性の欠損はL-DOPAからドーパミンの産生

Haruo Shintaku: Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学分野

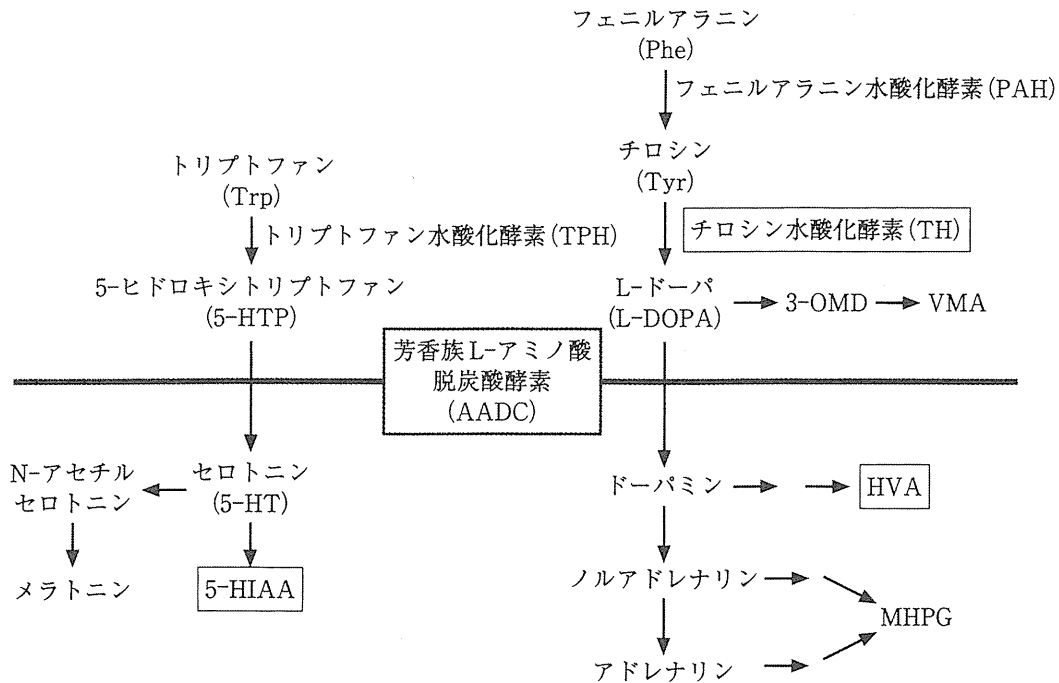


図1 モノアミン代謝と AADC 欠損症における異常部位(文献³⁾より改変)

が低下し、ノルエピネフリン、エピネフリンの産生も低下するためすべてのカテコールアミン産生の低下が引き起こされる。同時に5-HTPからセロトニンの産生も低下する。このため髄液検査では、AADCの基質(L-DOPAおよび5-HTP)とその代謝産物である3-o-methyldopaの髄液中濃度が上昇し、生成物のカテコールアミンとセロトニンの代謝産物であるHVA、5-HIAAは著減している(図1)³⁾。血漿中L-DOPA脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。遺伝子変異は30数例の報告があり多くはミスセンス変異^{4,5)}であるが、台湾においては単一のフレームシフト変異の集積(IVS6+4A>T)が報告⁶⁾されている。現在のところミスセンス変異の集積傾向はない。L-DOPA反応性の軽症例で報告された基質結合部位でのアミノ酸置換を起こすG102S変異や軽症例のS250Fなど特徴的な変異も見つかってきている⁷⁾。

2) 病 態

(1) AADC欠損症ではドーパミン産生が低下するため、線条体の機能不全はジストニアと随意運動の障害の原因となる(表1)³⁾。画像検査では、ドーパミン合成障害を反映して18F-dopa PET検査で線条体への取り込みが消失す

表1 AADC欠損症の不随意運動(文献³⁾より引用)

| | |
|--|---|
| ジストニア： 眼球回転発作(OGC) 四肢ジストニア 刺激誘発ジストニア 頭頸部ジストニア ミオクローヌス/顕著な驚愕 遠位舞踏病 パーキンソン症状 舞踏アテトーゼ/アテトーゼ 屈曲スパズム 振戦 頭部前屈 | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">高頻度</div> <div style="text-align: center;">↑</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">低頻度</div> |
|--|---|

る。しかし、頭部MRI検査では異常は認めず、TRODAT-1 SPECT検査では線条体への結合が確認できるなど、脳の構造、特に線条体のドーパミン神経終末の構造は保たれていると考えられている。

(2) 末梢のカテコールアミン不足は突発的な発汗、鼻閉、息止め、便秘や下痢、眼瞼下垂などの自律神経症状を引き起こす(表2)³⁾。また低血糖による意識障害や痙攣が起こることがある。アドレナリンの低下は低血糖を引き起こし、前頭前野の機能不全が精神遅滞症状の原因の一

表2 AADC欠損症の自律神経症状
(文献³⁾より引用)


| | |
|-------------|---|
| 気分不快感・精神不安感 | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">高頻度</div>  <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">低頻度</div> |
| 体温調節障害 | |
| 鼻閉・唾液分泌過多 | |
| 眼瞼下垂・瞳孔変化 | |
| 低血圧 | |
| 徐脈 | |
| 四肢末端循環障害 | |
| 腸管蠕動障害・呼吸異常 | |

表3 AADC欠損症の主要徴候
(文献³⁾より引用)

| | |
|-------------|------|
| 運動障害 | 100% |
| 眼球回転発作(OGC) | 100% |
| 自律神経障害 | 92% |
| 他の不随意運動 | 69% |
| 不快気分・精神不安感 | 69% |
| 睡眠障害 | 62% |
| 日内変動・睡眠後の改善 | 54% |

つとなっていると考えられる。AADC欠損症例のFDG-PET検査でドーパミン神経の投射が多い線条体と前頭前野での糖代謝低下の所見が報告されている⁹⁾。

(3) セロトニンの不足は睡眠障害を引き起こす。これは睡眠ホルモンであるメラトニンはセロトニンから合成されるためにメラトニンの合成が障害されているためと推測される(表3)⁹⁾。

3) 臨床症状

典型例では6カ月以内に、間欠的な眼球回転発作(oculogyric crisis: OGC)と四肢のジストニアで発症し精神運動発達は遅滞する。そのほかに頻度の高い症状としては、随意運動の障害、易刺激性、ocular convergence spasm、口腔顔面ジストニア、ミオクローヌスなどがある(表3)⁹⁾。診察では筋緊張は低下し、深部腱反射は亢進するがバビンスキー反射は陰性である。多くは寝たきりで発語のない状態に留まるが、一方で筋緊張低下と眼瞼下垂を主症状とし独歩と会話が可能であった軽症例の報告もあり症状の幅は広い。

4. 診断と鑑別診断

AADC欠損症では、およそ半数に哺乳障害、低体温、低血糖などの新生児期の異常の既往を認めることが特徴の一つである。このような症例ではジストニアや脳性麻痺との鑑別のため、髄液検査と血漿中酵素活性の測定を行う。

(1) 髄液検査では、AADCの基質(L-DOPAおよび5-HTP)とその代謝産物である3-o-methyldopaの髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物であるHVA、5-HIAAは著減している。

(2) 血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。

(3) 遺伝子変異は30数例の報告があり多くはミスセンス変異であるが、現在のところミスセンス変異の集積傾向はない。

5. 治療と予後

ドーパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB₆などを用いた薬物治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない。そして重症例においては症状の進行とともに嚥下困難や呼吸障害が出現し、最重症例では乳幼児期に肺炎で死亡する場合があります。そのため遺伝子治療に期待がかけられている。AADC欠損症では脳の構造が保たれていること、更にAADC遺伝子の導入はパーキンソン病の治療として研究されている手法が流用できることが有利な点である^{9,10)}。台湾では既に6人のAADC欠損症の患者に遺伝子治療が行われ、正確な位置に遺伝子が導入された症例では臨床症状の著明な改善が得られている。

おわりに

AADC欠損症は、てんかんの合併頻度は高くないが脳波異常も伴う症例もあり、その場合はジストニアの診断が遅れることもある。また脳性麻痺との鑑別が困難な場合もあり、正しく診断を受けていない症例も多いと考えられる。このため、診断にはAADC欠損症を疑って髄液の