

分担研究課題名 「ビオプテリン代謝異常症と小児神経伝達物質病に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究」

分担研究者: 新宅 治夫 (大阪市立大学大学院 教授)

ビオプテリン代謝異常症で高フェニルアラニン血症を伴わないため新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成した。同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで遺伝子治療が可能となった芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインも作成した。成人期に達した患者の医療体制については、これらのガイドラインに基づきBPKU、BH4欠損症はフェニルケトン尿症に、SR欠損症とAADC欠損症が新たに指定難病に認定された。また瀬川病はジストニア関連疾患として難病に含まれていたが、新たに小児慢性特定疾病に指定された。

研究協力者氏名 濱崎 考史
大阪市立大学大学院 講師

A. 研究目的

高フェニルアラニン血症を伴わないビオプテリン代謝異常症は、新生児マススクリーニングで発見できないため神経症状から診断しなければならず、ガイドラインの作成が必要である。また小児神経伝達物質病の中で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症は6例の報告しかなく診断に苦慮することが多いためガイドラインの作成が求められている。難病指定をうけるためこれらの超希少小児難病のガイドラインを作成した。

B. 研究方法

瀬川病患者 25 人、SR 欠損症 1 人、AADC 欠損症 6 人について調査し、ガイドラインの作成を行った。

(倫理面への配慮)

当院での倫理委員会での承認を受け、インフォームドコンセントを書面により取得して実施した。

C. 研究結果

ガイドラインの作成

(1) 瀬川病

疾患概要

14q22.1-22.2に存在する*GCH1*の異常に起因する常染色体優性遺伝性疾患で1)、黒質線条体ドパミン神経系終末部のドパミン欠乏による固縮型筋緊張異常によるジストニア姿勢およびジストニア運動を主症状とする。典型例は10歳以下に発症、女性優位の性差を有する(男:女=1:4)。ジストニア、とくに小児期の姿勢ジストニアは著明な日内変動を呈する2)。

疫学

現在150人以上の患者の存在が確認されている。

臨床病型

遺伝子変異部位により、線条体へ投射するドパミン神経系の終末部の TH 活性が低下する病型(姿勢ジストニア型)と視床下核へ投射する終末部の TH 活性が低下する病型(動作ジストニア型)がある。

臨床所見

・姿勢ジストニア型は、多くは 6 歳頃、一側下肢内反尖足で発症し、同側の upper 肢に広がり対側の下肢そして upper 肢というような N 字型の進行性のジストニアが特徴である。15 歳頃までに四肢にひろがり、20 歳頃まで筋強剛が進行するが、その後、進行は緩やかになり、30 歳以後は定常状態となる。10 歳頃から姿勢振戦が認められる。

・動作ジストニア型は、姿勢ジストニアに加え、8歳以後、上肢のジストニア運動、頸部後屈、眼球回転発作(oculogyric crisis:OGC)が発現、思春期以後、主に成人年齢で斜頸、書痙を併発する。この病型には運動誘発性ジストニア、むずむず足症候群を呈する症例もある。さらに、成人年齢で斜頸、書痙、または、パーキンソン病様症状で発症する症例がある。

参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

髄液ホモバニリン酸(homovanilic acid:HVA)・5ヒドロキシ酢酸(5-hydroxy indole acetic acid:5HIAA)値は低値(-2SD以下)である。

髄液プテリジン分析では、ネオプテリンとピオプテリンの両方が低値(-2SD以下)である3)。

遺伝子解析:瀬川病の原因遺伝子と考えられている *GCH1* の遺伝子解析をおこない1つのアレルに病因となる変異が同定されること1)。

診断基準

臨床的に日内変動が有り一側の四肢から始まるジストニアでL-DOPAの投与で改善するもので、特殊検査 を認める物を疑診例とし、 を施行し *GCH1*遺伝子の片方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

鑑別診断

BH4欠損症、若年性パーキンソン病

治療

L-DOPAが著効を呈し、その効果は副作用なく永續する。しかし、動作ジストニア型では早期からの5ヒドロキシトリプトファン(5-hydroxy tryptophan:5-HTP)の投与が望まれる。

フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じてL-DOPAの投与を調節する。

成人期の問題

L-DOPA が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

- 1) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genetics* 8:236-242 (1994)
- 2) 瀬川昌也:L-DOPAが著効を呈した小児基底核疾患 - 著明な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患 -、診療、24:667 - 672、1971
- 3) 藤田繁、新宅治夫:著名な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア(HPD:瀬川病)の病因とプテリジン代謝、市立釧路医誌、2巻1号頁64-67、1990

(2)セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症

疾患概要

SR欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロピオプテリン(BH4)の生合成に関わるSR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先天代謝異常症である1)。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH4が合成されるため、高フェニルアラニン血症はきたさないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH4は合成されないため、カテコールアミン及びセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH4欠損症と同様の中枢神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症をきたさないため新生児マススクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

疫学

本邦では2013年度に第1例が報告された極めて希な先天代謝異常症で、世界でも50例程度である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する

臨床病型

現在病型分類はされていない。

臨床所見

乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示し、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低

緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる 2)。乳児期には軀幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、眼球回転発作の消失をみることもある。

参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

髄液ホモバニリン酸 (homovanilic acid: HVA) ・ 5ヒドロキシ酢酸 (5-hydroxy indole acetic acid: 5HIAA) 値は低値 (-2SD 以下) である 1) 2)。

髄液プテリジン分析では、セピアプテリンとピオプテリンの両方が高値 (-2SD 以下) である 1) 2)。

遺伝子解析: SR 欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析をおこない、2 つのアレルに病因となる変異が同定されること 1) 2)。

培養皮膚繊維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする 1) 2)。

診断基準

原因不明のジストニアで L-DOPA の投与で改善するものを臨床診断例とし、特殊検査 を認めるものを化学診断例とし、特殊検査 を施行し *SPR* 遺伝子の両方のアレルに変異を認め、 を認めたものを確定診断例とする。

鑑別診断

BH4 欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病治療

神経伝達物質の前駆物質である L-ドーパと 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤を含む L-ドーパが著効を呈する 1) 2)。

フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じて L-DOPA と 5HTP の投与を調節する。

成人期の問題

L-DOPA、5HTP が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

1) Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N : Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. Am J Hum Genet 69: 269-277 (2001)

2) Neville, R. Parascandalo, S. Attard Montalto, R. Farrugia, A.E. Felice, A congenital dopa responsive motor disorder: a Maltese variant due to sepiapterin reductase deficiency, Brain 128 (Pt10) (2005) 2291-2296

(3) 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

疾患概要

芳香族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きわめて希な遺伝性疾患である 1)。

疫学

世界の報告でも 100 例に満たないきわめて希な先天代謝異常症で本邦では 2 家系 3 人が報告されているにすぎない。

臨床病型

現在病型分類はされていない。

臨床所見

典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇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、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。

参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

髄液検査では、AADC の基質 (L-DOPA および 5HTP) 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ホモバニリン酸 (homovanillic acid: HVA), 5 ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindolacetic acid: 5HIAA) は著減 (-2SD 以下) している。

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。

遺伝子解析: AADC 欠損症の原因遺伝子と考えられている *DDC* の遺伝子解析をおこない、2 つのアレルに病因となる変異が同定されること。

診断基準

特殊検査 を認めるものを疑診断例とし、特殊検査 または、特殊検査 を施行し *DDC* 遺伝子の両方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

鑑別診断

脳性麻痺、BH4 欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

治療

ドパミンアゴニスト、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²⁾。海外では遺伝子治療が有効であるという報告がある³⁾。

フォローアップ指針

薬物治療の効果を見ながらできる十分な効果が認められない場合は、遺伝子治療も考慮する。

成人期の問題

ド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無い状態にとどまる²⁾。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

- 1) Hyland K, Clayton PT: Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis.* 1990; 13:301-304,

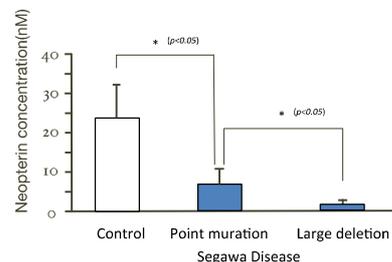
- 2) Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Régal L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *2010; 10;75(6):576.*

- 3) Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Byrne BJ, Tai CH, Wu RM: Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med.* 2012 ;16;4(134):134ra61.

D. 考察

(1) 瀬川病では臨床症状と生化学検査から偽診断例とされ遺伝子検査でダイレクトシーケンス法を用いて異常の見つからなかった症例の中から MLPA 法で大きな欠失が発見されている。これらの症例ではダイレクトシーケンス法で異常が発見された症例よりも生化学的異常がより大きいという結果が得られている(図 2) 2)。同様に AADC 欠損症でも臨床的、生化学的異常がありながら遺伝子異常の見つからない症例を数例経験している。これらの症例については遺伝子解析で従来のダイレクトシーケンス法だけでなく MLPA 法を行い大きな欠失についても今後検索が必要であると考えられる。

a. 髄液中ネオプテリン値の比較



b. 髄液中ヒオプテリン値の比較

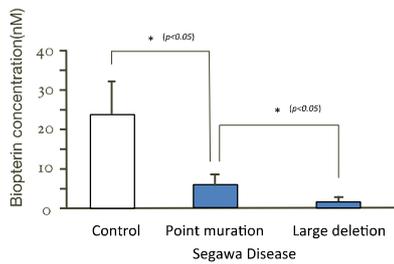


図 2、髄液中のネオプテリン値(a)とピオプテリン値(b)のコントロールと瀬川病患者(点変異と大きな欠失)の比較

(2)SR 欠損症では臨床症状からエクソーム解析を行い遺伝子異常が明らかとなり酵素活性の測定による原因遺伝子であることを突き止めた症例である。エクソーム解析は既知の異常だけでなく未知の異常についても同定することができるため今後希少疾患の原因遺伝子同定に有力な手法と考えられる。

E . 結論

ピオプテリン代謝異常症は、成人期に移行しても指定難病を受け、生涯治療を続けることが必要である。今回の研究の成果として SR 欠損症、AADC 欠損症は、平成 28 年 12 月 12 日に第 18 回指定難病検討委員会が行われ、パブコメ等を経て平成 29 年 1 月 18 日の第 1 回疾病対策部会にて、第 3 次指定難病の診断基準・重症度分類(局長通知)は添付の文書の通りとなり、局長通知に則した臨床調査個人票も作成された。平成 29 年 3 月中の都道府県自治体への正式文書の告知、4 月からの医療費助成開始することになった。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Purevsuren J, Bolormaa B, Narantsetseg C, Batsolongo R, Enkhchimeg O, Bayalag M, Hasegawa Y, Shintaku H, Yamaguchi S: The first Mongolian cases of phenylketonuria in

selective screening of inborn errors of metabolism. MGMR 9: 71-74, 2016.

- 2) 桑原こずえ、城賀本敏宏、福田光成、宮本真知子、石田也寸志、石井榮一、新宅治夫:ヘテロ接合性変異を認めたTyrosine hydroxylase欠損症 ドーパ反応性ジストニアの一女兒例 脳と発達 48:S354. 2016.
 - 3) 新宅治夫:Q&Aフェニルケトン尿症について教えてください。健 6月号:28-29,2015
 - 4) Shintaku H, Ohura T. Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. J Pediatr. 2014;165(6):1241-4.
 - 5) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. Brain Dev. 2014;36(3):268-71.
 - 6) 新宅治夫:先天性代謝異常症と新しい検査法,日本栄養士会雑誌 57(12), 887-892(2014)
 - 7) 新宅治夫:先天代謝異常 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、神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-日本臨床、別冊神経症候群 :615-621(2014)
 - 8) 新宅治夫:血液/髄液のプテリジン分析:ピンポイント小児医療 タンデムマス・スクリーニングの二次検査、小児内科、46(4):496-500(2014)
- ### 2. 学会発表
- 1) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T, Hamazaki T : Analysis of GTP cyclohydrolase i gene (GCH1) by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for diagnosis of Segawa disease. The 10th World Congress on

- Controversies in Neurology (CONy) 2016,
(Lisbon) March.17-20, 2016.
- 2) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T,
Hamazaki T : Effectiveness of pteridines
analysis for diagnosis of Segawa disease. The
15th Asian and Oceanian Congress of
Neurology (AOCN 2016), (Kuala Lumpur)
Aug.18-21, 2016.
 - 3) Shintaku H, Oura T: Tetrahydrobiopterin (BH₄)
was safe and effective in patients less than 4
years old with BH₄-responsive PKU in Japan
and the dosage should be increased. The
SSIEM Annual Symposium 2015 (Lyon), Sep
1-4, 2015.
 - 4) Shintaku H, et al: Effectiveness of MLPA
method in genetic diagnosis of Segawa disease.
Excellence in Pediatrics (PiE) 2015 (London)
Dec. 10-12, 2015.
 - 5) Shintaku H: Diagnosis and Treatment of
Tetrahydrobiopterin (BH₄) Deficiency. The 1st.
Asian Pediatric Inborn Error of Metabolism
(APIEM) Seminar (Tokyo) 2014, January 9-11,
2014.
 - 6) Shintaku H: Longterm treatment of tetrahydro-
biopterin (BH₄) and neurotransmitter
precursors in patients with BH₄ deficiency in
japan. International Conference on Neurology
& Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur)
Nov. 6-8, 2014.

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし