

## 脳性麻痺と診断されていた瀬川病の女性例

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部小児科学<sup>2</sup>大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野<sup>3</sup>東京工業大学大学院生命理工学研究科分子生命科学専攻ムラカミ ニシムラ ツトム フナツカ マコト  
村上てるみ<sup>1</sup>・西村 敏<sup>1</sup>・舟塚 真<sup>1</sup>  
シントク ハルオ イチノセ ヒロシ オオサワ マキコ  
新宅 治夫<sup>2</sup>・一瀬 宏<sup>3</sup>・大澤真木子<sup>1</sup>

(受理 平成25年1月29日)

## A Female Case with Segawa Disease Diagnosed as Having Cerebral Palsy—A Pitfall of Clinical Diagnosis

Terumi MURAKAMI<sup>1</sup>, Tsutomu NISHIMURA<sup>1</sup>, Makoto FUNATUKA<sup>1</sup>,  
Haruo SHINTAKU<sup>2</sup>, Hiroshi ICHINOSE<sup>3</sup> and Makiko OSAWA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine<sup>3</sup>Department of Life Science, Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology

Segawa disease, a form of autosomal dominant dystonia, is caused by an abnormality of guanosine triphosphate cyclohydrolase I gene (*GCH1*) on 14q22.1-q22.2. Typically, lower limb postural dystonia develops, peaking at age 6 years. Muscle rigidity progresses until the late teens, then slows, reaching a steady disease state in the 30s. Diurnal symptom fluctuation, apparent during childhood, gradually disappears in the late 20s. It is overlooked in many cases misdiagnosed as having cerebral palsy. We report such a patient. Her history revealed diurnal symptom fluctuation. Segawa disease was definitively diagnosed, based on genetic testing and a complete response to L-dopa. This 17-year-old girl had unremarkable family, past and developmental histories. At age 6 years, she had been evaluated for left foot equinus deformity, gait disturbance, abnormal posture, and worsening symptoms. Her mother described diurnal fluctuation of gait disturbance and abnormal posture. Spinal/head magnetic resonance imaging revealed no abnormalities, but she had clinical symptoms with diurnal fluctuation, suggesting Segawa disease. Low spinal fluid neopterin and biopterin levels, low hemocyte *GCH1* enzyme activities, and a *GCH1* gene abnormality were detected, confirming Segawa disease. Oral L-dopa achieved an immediate and complete response. For 10 years, to date, she has remained asymptomatic without adverse reactions. This case illustrates the diagnostic utility of a detailed history-taking with specific examples of symptoms and signs.

**Key Words:** cerebral palsy, Segawa disease, diurnal fluctuation, hereditary progressive dystonia, L-dopa

## 緒 言

瀬川病は14q22.1-q22.2に存在するGTPシクロヒドローゼI遺伝子(*GCH1*)異常に起因する常染色体優性遺伝性ジストニーであり1971年に瀬川らが初めて報告した疾患である<sup>1)~3)</sup>。瀬川病はジストニア姿勢を主体とする姿勢ジストニア型とジストニア運動が加わる動作ジストニア型の2病型に大別される。この差は遺伝子の変異部位の差に起因するとい

われている<sup>4)</sup>。姿勢ジストニア型は6歳頃、一側下肢のジストニア姿勢(内反尖足)で発症し15歳までに全肢・軀幹に広がる。これとともに20歳頃までジストニア性筋強剛が増強する。しかし、その後の進行は緩徐となり20歳代でほぼ定常状態となる。小児期には朝は軽いかまたはほとんど症状を認めないが夕方に向け時間とともに増悪する著明な日内変動を呈する疾患として知られている。今回私たちも脳性麻

痺と診断を受けていたが問診により症状に日内変動があることに気づき遺伝子検査にて瀬川病と確定診断し L-dopa 内服で完全寛解した 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

**患者：**17 歳，女性。

**主訴：**左半身麻痺，異常な歩行姿勢。

**家族歴：**近親婚はなく 3 親等内に神経筋疾患を有する者はいない。

**周産期歴：**在胎 38 週で仮死なく経膈分娩にて出生した。出生時体重 2,920g。出生後も問題なく母とともに退院した。

**発達歴：**頸達 3 ヶ月，坐位 6 ヶ月，独歩 1 歳 1 ヶ月，二語文 1 歳後半。

**既往歴：**5 歳の運動会までは他児と比べて発達の遅れを感じることはなかった。

**現病歴：**5 歳時，幼稚園の運動会で同級生の児童に比べ走行が非常に遅く蹲踞の姿勢をとると後方に転倒するようになった。徐々に階段昇降も困難となり 6 歳時には左足を引きずって歩くようになった。立位は開脚しないとバランスをとることが不可能で直立させると後ろに倒れるようになり，他院にて脊髄・脳 MRI を施行されるが異常を認めず脳性麻痺の診断で理学療法を開始された。その後も症状の改善を認めず当科を受診し精査入院となった。

**身体所見：**意識清明，知能正常 (IQ=121)，一般理学所見に異常を認めない。脳神経系・自律神経系に異常を認めず小脳症状や感覚障害も認められなかった。筋力低下や関節拘縮は認めず深部腱反射は膝蓋腱反射，アキレス腱反射で両側軽度亢進していた。病的反射は認めなかった。立位は腰椎前弯にて臀部と顔を後方および前方に突き出し足を開脚してバランスをとっていた。歩行時は左上肢を屈曲させ下肢は内反尖足位をとっている。すり足歩行はなく，体幹の捻転も認めない。立位や歩行時の姿勢異常は早朝や休息をとった後には軽減した。手の巧緻運動は可能であった。

**検査所見：**一般血液・尿検査に異常を認めない。血清銅・セルロプラスミン正常，血中フェニアラニン・乳酸・ピルビン酸正常，アミノ酸・有機酸異常も認めなかった。頭部 MRI，脊髄 MRI でヘルニアや出血，腫瘍は認めなかった。末梢神経伝導速度は異常を認めなかった。髄液検査では biopterin 6.65nM (10.0~20.0)，neopterin 3.60nM (8.0~25.0) と低値を認めた。

末梢有核球の GTP シクロヒドロラーゼ I (GCHI) 酵素活性は 10.5pmol/h/mg protein (対照 40pmol/h/mg protein) と対照の 26% と低値を示した。また両親に対して遺伝子検査の目的，限界，方法，予想される不利益，検査を受けることの自由などを説明し，遺伝カウンセリングを行い承諾を得て遺伝子検査を行った。GCHI 遺伝子検査では exon 3 に c.461G>T (p.Ile 154 Ser) とヘテロ接合性の変異を認め，遺伝子検査結果説明時にも両親に対して遺伝カウンセリングを行った。

この変異は既報告にない変異で PolyPhen2 の検定では score が 1.000 で probably damaging，SIFT の検定では，score -5.763 で deleterious という結果だった。また，本変異はこれまでに報告のない新しい変異であり，Zhang らの 64 人の GCHI 遺伝子の resequencing の結果でも多型として検出されていない<sup>5)</sup>。

**臨床経過：**進行性の麻痺であることから脊髄小脳変性症，脊髄疾患などを鑑別に挙げ精査を勧めた。頭部 MRI，脊髄 MRI，髄液一般検査，末梢神経伝導速度では異常を認めずこれらの疾患は否定された。歩行時，緊張時に上肢が屈曲することがわかり麻痺であると思われていた姿勢はジストニアであると判断した。またジストニアには日内変動があることが詳細な問診より判明した。臨床症状と経過より著明な日内変動を示すドパミン依存性ジストニアを疑い髄液中ネオプテリン・biopterin の測定，GCHI 遺伝子検査を行い瀬川病と確定診断した<sup>3)6)</sup>。確定診断ののち，L-dopa を 5mg/kg/日 で内服を開始し副作用なく症状は速やかに改善し L-dopa をさらに 20 mg/kg/日 まで増量し維持量とした。その後 10 年経過したが副作用なく L-dopa 単剤で寛解を維持している。

### 考 察

小児期発症のアミン系神経系伝達物質異常症には プテリジン代謝異常症，チロシン水酸化酵素異常症がある。いずれもドパミン神経系の異常を伴い病態は似ている。しかし瀬川病以外のこれらに属する疾患は全て劣性遺伝を示し，乳児期から進行性脳症やジストニア，精神運動遅滞などを呈していることから鑑別は可能である。瀬川病は常染色体優性遺伝とされているが孤発例も多く存在している<sup>7)</sup>。また家系毎に臨床症状が異なることが知られており，遺伝子異常が関連しているとされている<sup>4)</sup>。同じ家系内でも男性では症状が軽症のこともある<sup>8)</sup>。今回の症例では

家族内に振戦を認める人もなく孤発例と考えられた。治療についてはL-dopaが著効するとされているが10代前半で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素が活性化すると同酵素阻害剤の併用が必要となるが本症例では現在までL-dopa単剤で著効しており今後も単剤で寛解維持が可能と考えた<sup>9)</sup>。患児の診断に至った経過には問診が非常に重要であった。これまでの報告でも脳性麻痺と診断されていた後に瀬川病と診断された患児の報告が散見されている<sup>9)10)</sup>。診察時に緊張のためにジストニア姿位を呈していることや、症状の日内変動に家族が気付いていないことも診断が遅れる原因と考える。私たち小児科医は自分の症状を適切に伝えることができない子どもを対象としている。そのため、問診にはオープンクエスションの他、時には登校時と下校時でのランドセルの持ち方はどうか、鉛筆の持ち方や文字の書き方、ピアノや笛などの楽器の演奏はどうかなど具体例をあげて質問することが大切だと考えた。今回の患者でも、当初母は日内変動を否定していたが、問診時に朝と夕方歩き方はかわるのか、夕方は疲れやすくなるかなどを質問した際に母親より朝はランドセルを背負って学校に行くことができるのに帰宅時にはランドセルを持つことがやっとならぬこと、帰宅後にお昼寝をすると歩きやすくなりピアノも弾いていることがわかり、麻痺と思われていた症状がジストニアでしかも日内変動があることが推測された。これをきっかけに瀬川病の診断に至った。改めて臨床所見の他、詳細な問診が重要であると考えた。

### 結 語

脳性麻痺としてフォローされていたが瀬川病の診断をうけL-dopa内服が奏功した1例を経験した。問診により症状に日内変動があることが判明し診断に至った。小児の診察では本人が幼少のため自分の症状を適切な言葉で表現できないことが多く、家族の言葉に頼らざるを得ない。そのため、より正確な情報を得るためには具体例をあげて質問するなど工

夫が必要である。

### 謝 辞

本症例の診断にあたりGCH1酵素活性を測定してくださいました藤田保健衛生大学総合医科学研究所の大江瑞恵先生、GCH1遺伝子検索を施行してくださいました藤田保健衛生大学の井平典子先生に深謝いたします。

開示すべき利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) 瀬川昌也, 近江一彦, 伊藤 繁ほか: L-dopaが著効を呈した小児基底核疾患—著明なる変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患—. 診療 24: 125-130, 1971
- 2) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Adv Neurol 14: 215-233, 1976
- 3) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. Nat Genet 8: 236-242, 1994
- 4) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N: Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). Ann Neurol 54(Suppl 6): S32-S45, 2003
- 5) Zhang L, Rao F, Zhang K et al: Discovery of common human genetic variants of GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) governing nitric oxide, autonomic activity, and cardiovascular risk. J Clin Invest 117: 2658-2671, 2007
- 6) Shintaku H, Ohwada M: Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. Brain Dev 35: 406-410, 2013
- 7) 波田野靖子, 李 曉冰, 服部信孝ほか: パーキンソン病の遺伝子異常. 日内会誌 94: 775-781, 2005
- 8) 瀬川昌也: 小児期発症の神経伝達物質疾患 瀬川病を中心に. 脳と発達 43: 352-358, 2011
- 9) 田川哲三, 藤井史敏, 板垣裕輔ほか: 脳性麻痺と誤られていた遺伝性進行性ジストニアの1例. 小児臨 52: 1855-1858, 1999
- 10) 石川亜貴, 二階堂弘輝, 大屋一博ほか: 2年間, 脳性麻痺とフォローされていた瀬川病の1女兒例. 脳と発達 41: 470, 2009