

## 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bio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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。乳児期には躯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

- ① 一般検査所見 特になし
- ② 画像所見 特になし

### 診断の根拠となる特殊検査

- ① 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<sup>1) 2)</sup>。
- ② 髄液プテリジン分析では、セピアプテリンとbioプテリンの両方が高値 (-2SD 以下) である<sup>1) 2)</sup>。
- ③ 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<sup>1) 2)</sup>。
- ④ 培養皮膚線維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする<sup>1) 2)</sup>。

### 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①②を認めるものを化学診断例とし、特殊検査③を施行し*SPR*遺伝子の両方のアレルに変異を認め、④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