

## 319 セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

セピアプテリン還元酵素(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ビオプテリン(BH<sub>4</sub>)の生合成に関わるSRをコードする遺伝子の異常により、BH<sub>4</sub>の欠乏を来す遺伝性の先天代謝異常症で常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式を取る。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH<sub>4</sub>が合成されるため、高フェニルアラニン血症は来さないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH<sub>4</sub>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、BH<sub>4</sub>欠損症と同様の中樞神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症を来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。

患者数は、世界でも50例程度の極めてまれな疾患であるが、本邦においても、症例が報告されつつある。

#### 2. 原因

発病の機構は、培養皮膚線維芽細胞の分析により、SR活性の低下が明らかにされ、2p14-p12に位置する*SPR*遺伝子異常が病因として解明された。

SR活性の低下は髄液中のホモバニリン酸(HVA)と5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)を低下させる。また、プテリジン分析では、髄液中のビオプテリン値は上昇しているが活性型のBH<sub>4</sub>は低下しているのが特徴的である。確定診断には*SPR*遺伝子解析で両方のアレルに変異を認め、培養皮膚線維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする。

#### 3. 症状

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。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見られ、眼球回転発作の消失を見ることもある。

#### 4. 治療法

効果的な治療法として、神経伝達物質の前駆物質であるL-ドーパ(L-DOPA)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(カルビドーパ)を含むL-ドーパ製剤が著効を呈する。5-HTPは乳幼児期の治療としては必須であるが、国内では薬剤として入手できないため、成人期にはL-DOPA単独での治療が行われている。L-DOPAの内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、長期の療養は、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### 5. 予後

早期に発見し治療を行えば予後は良好と考えられるが、実際には治療の時期により予後は様々である。治療によく反応するため治療を開始すれば長期的予後は著明に改善すると考えられるが、治療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。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(*SPR* 遺伝子異常が原因であるが、高フェニルアラニン血症にならない機構が不明である点など、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみであり、L-DOPA と 5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の2剤で治療が可能であるが、治療開始年齢により効果が異なる可能性がある。)
4. 長期の療養  
必要(治療の開始時期と症状の進行の程度により予後は様々であるが、治療の開始が遅れると予後不良で進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等度以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学 教授 濱崎考史

厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 中村公俊

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症の診断基準

#### A. 症状

1. 認知機能発達遅滞が認められる。
2. 日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作が認められる。
3. 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。
4. 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。
5. 睡眠により一部の運動障害の改善が見られ、眼球回転発作の消失を見ることもある。

#### B. 検査所見

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:5-HIAA)値は低値(正常下限以下、表1参照)である。
2. 髄液プテリジン分析では、ビオプテリンが高値(正常上限以上、表1参照)である。
3. 赤血球ではなく培養皮膚線維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

BH<sub>4</sub>欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症

#### D. 遺伝学的検査

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

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<添付資料>

表1. 髄液中のプテリジン分析、5-HIAA と HVA の正常範囲

Age	N*	B*	HVA	5-HIAA	HVA	5-HIAA
	nM	nM	nmol/L	nmol/L	ng/mL	ng/mL
新生児	15~35	20~70	300~1000	144~800	57.3~191.2	26.4~146.5
1mo~1yr	12~30	15~40	295~932	114~336	56.4~178.2	20.9~61.5
2~4yr	9~20	10~30	211~871	105~299	40.3~166.5	19.2~54.8
5~10yr	9~20	10~30	144~801	88~178	27.3~153.1	16.1~32.6
11~16yr	9~20	10~30	133~551	74~163	25.4~105.3	13.6~29.9
≥17yr	9~20	10~30	115~488	66~141	22.0~93.3	12.1~25.8

\* N: ネオプテリン、B: ビオプテリン

Blau N et. al. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases; 2014. p. 3-21.

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a 自立した生活が可能 0  
b 何らかの介助が必要 1  
c 日常生活の多くで介助が必要 2  
d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症  
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症  
(3)加点した総点数が3～6点の場合 中等症  
(4)加点した総点数が0～2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。