

Gene deletions of *SLC6A8*, *BCAP31* and *ABCD1*

Table 1. continued

Patient	1	2	9	3	4	5	6	7	8	10	CFTR-D	BCAP31	X-ALD
Brain MRI	nd	T2 hyperintensities in periventricular white matter, thin CC	T2 hyperintensities in GP, increased signal in thalamus, myelination delay, very thin CC; cerebellar atrophy	T2 hyperintensities in BG, myelination delay, thin CC	Mild focal atrophy left Sylvian fissure, immature myelination	Myelination delay	No atrophy, malles	nd	Diffuse increased T1 hyperintensity in WM	Elarged ventricles, thin CC, thin WM, myelination delay*	Myelination delay, T2 hyperintensity in CC, enlarged ventricles, cerebellar atrophy	Periventricular hypomyelination, brain/cerebellar atrophy	Predominantly periventricular WM atrophy
Cerebellar atrophy	nd	Deficient	Deficient	Deficient	nd	nd	nd	nd	nd	nd	Deficient	nd/normal	nd
Adrenal	nd	nd	nd	nd	?	Small adrenal glands	nd	nd	nd	Adrenal hypoplasia	Deficient	nd	Adison's disease
Other symptoms	nd	nd	nd	nd	Hydronephrosis	Deficient	nd	nd	nd	Thymus hypoplasia	Deficient	Unexplained episodic fever	nd
Creatine uptake in fibroblasts	nd	Deficient	Deficient	Deficient	Deficient	Deficient	nd	nd	nd	nd	Deficient	nd	nd
Urea/Cr/Cr	nd	Increased	Deficient	Increased	Increased	Increased	nd	nd	nd	nd	Increased	nd	nd
VLCFAs	nd	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	nd	nd	nd	nd	Increased	nd	nd
Other biochemical abnormalities	nd	Possible chondral dysfunction [†] , elevated NtHs during febrile episodes	Normal	Possible mitochondrial dysfunction [†] , elevated NtHs during febrile episodes	Increased	Increased	Mildly elevated NtHs, normal lactate and amino acids	Increased	Increased	Increased	Possible mitochondrial dysfunction (areg) [†]	nd	nd
Reference	Kamp et al. (1)	Anselm et al. (5), patient 1; Howdi et al. (6); Kamp et al. (7)	Osaka et al. (6)	Anselm et al. (5), patient 2	Corzo et al. (3), patient 3	Corzo et al. (3), patient 3	Corzo et al. (3), patient 3	Corzo et al. (3), patient 1	Corzo et al. (3), patient 1	Iwasa et al. (4)	Kamp et al. (1)	Cacciagli et al. (7)	Steinberg et al. (2)

BG, basal ganglia; CC, corpus callosum; Cr/Cr, creatinine to creatinine ratio; CFTR-D, creatine transporter deficiency; FT, failure to thrive; GI, gastro-intestinal; GP, globus pallidus; IUGR, intrauterine growth retardation; LF, liver failure; MRI, magnetic resonance spectroscopy; MRS, magnetic resonance spectroscopy; ? unknown; -, absent; +, present.
 *One exceptional patient is alive at 13 years and attained sitting, with autonomous wheelchair, and simple sign language.
[†]Normal brain stem evoked potentials at 1 year.
[‡]Normal creatine levels were measured in one patient.
[§]Brain autopsy showed in addition to heterotopia and dysplasia of inferior olivary nuclei.
[¶]Transient elevated lactate, increased excretion of creatinine, creatinine, ethyl-malonic acid and 3-methylglutaconic acid and/or decreased activity of respiratory chain complexes in muscle biopsy.
^{||}Reported in one patient with a *SLC6A8* mutation.

van de Kamp et al.

is not described in isolated *ABCD1* (2) or *BCAP31* deficiencies (7). Only transient increases of liver transaminases, mainly during febrile episodes, were found in patients with *BCAP31-*SLC6A8** deletions and were also described in patients with isolated *BCAP31* defects (7). Therefore, the hepatic cholestasis appears to result from the combined loss of *BCAP31* and *ABCD1*. Loss of *BCAP31* might aggravate the peroxisomal defect caused by *ABCD1* deficiency. BAP31 interacts with Fis1 (11), which, together with Dlp1, is implicated in both mitochondrial and peroxisomal fission (15). However, peroxisomes of normal size and number were reported in patients with *BCAP31-*ABCD1** deletions (3, 4). Although the mechanism remains unclear, clearly there is a synergistic deleterious effect on bile acid transport and/or synthesis associated with concomitant BAP31 and ALD protein deficiency.

Severe dystonia and choreoathetosis were only noted in patients with *SLC6A8-*BCAP31** deletions. However, dystonia is probably related to loss of *BCAP31* because it was also described in isolated *BCAP31* defects. Patients with *BCAP31-*ABCD1** deletions died before these neurological symptoms usually appear.

Remarkably, patient 2 with an isolated deletion of the 3'-end exons of *SLC6A8* had the same severe phenotype as patients with *BCAP31* deficiency, but without the hearing loss. RT-PCR detected *BCAP31* mRNA in fibroblasts of this patient, which rules out a complete abrogation of *BCAP31* transcription; however, we did not rule out the possibility of an impaired transcription. It is unlikely that the severe phenotype is only due to the complete loss of *SLC6A8* because deletion of *SLC6A8* exons 5-12 was not associated with this severe presentation. If only deletions extending beyond the 3'-end of *SLC6A8* are associated with a more severe phenotype, then it is plausible that this phenotype is due to a perturbation of regulatory elements in the non-coding region between *SLC6A8* and *BCAP31*. Interestingly, one of the patients reported by Cacciagli et al. (7) had a deletion of *BCAP31* exon 8 to *SLC6A8* 3'-UTR. He had normal cerebral creatine levels but reduced fibroblast *SLC6A8* mRNA.

Three patients had contiguous gene deletions that extended beyond *SLC6A8*, *BCAP31* and *ABCD1*. These additional genes may also have contributed to their phenotype. Patient 10 had more profound microcephaly and more genes deleted than the other patients. *PLXNB3*, based on its abundant expression in the brain and role in neurite outgrowth, may contribute to cerebral features (16). In support of this, a patient with a deletion of *ABCD1* exons 3-10 and *PLXNB3* exons 1-2 had convulsions, predominantly occipital white matter abnormalities and possible developmental delay at 3 years (17). *PNCK* (deleted in patients 3 and 4) is also mainly expressed in the brain (18). No isolated defects of this gene have been reported to the best of our knowledge.

In conclusion, we confirm that *BCAP31* deficiency is associated with profound developmental delay, sensorineural hearing loss, failure to thrive, severe dystonia, increases of liver transaminases and childhood

death. However, only deletions involving both *BCAP31* and *ABCD1* are associated with hepatic cholestasis and death in the first year, probably due to synergistic effects. Isolated deletions of *SLC6A8* extending beyond the 3'-end may be associated with a more severe phenotype than the classic CRTR-D, comparable to the phenotype in loss of *BCAP31* but without the hearing loss.

Supporting Information

The following Supporting information is available for this article: Appendix S1. Data on direct sequencing of the break points and RT-PCR of *BCAP31*.

Additional Supporting information may be found in the online version of this article.

Acknowledgements

The authors are grateful to Vincent Lauffer, Warsha Kanhai, Lorna Pope, Ben Nota and Joe Ndika for their excellent laboratory assistance.

References

- van de Kamp JM, Betsalel OT, Mercimek-Mahmutoglu S et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet* 2013 Jul; 50 (7): 463-472.
- Steinberg SI, Moser AB, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. In: RA P, Adams MP, Bird TD, eds. Online GeneReviews. 1999, revised April 2012.
- Corzo D, Gibson W, Johnson K et al. Contiguous deletion of the X-linked adrenoleukodystrophy gene (*ABCD1*) and *DXS1357E*: a novel neonatal phenotype similar to peroxisomal biogenesis disorders. *Am J Hum Genet* 2002; 70 (6): 1520-1531.
- Iwasa M, Yamagata T, Mizuguchi M et al. Contiguous *ABCD1* *DXS1357E* deletion syndrome: report of an autopsy case. *Neuropathology* 2013; 33 (3): 292-298.
- Anselm IA, Alkuraya FS, Salomons GS et al. X-linked creatine transporter defect: a report on two unrelated boys with a severe clinical phenotype. *J Inher Metab Dis* 2006 Feb; 29 (1): 214-219.
- Osaka H, Takagi A, Tsuyuzaki Y et al. Contiguous deletion of *SLC6A8* and *BAP31* in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab* 2012; 106 (1): 43-47.
- Cacciagli P, Sutura-Sardo J, Borges-Correia A et al. Mutations in *BCAP31* cause a severe X-linked phenotype with deafness, dystonia, and central hypomyelination and disorganize the Golgi apparatus. *Am J Hum Genet* 2013; 93 (3): 579-586.
- Howidi M, Parsons H. A case of creatine transporter deficiency in a young child with choreoathetosis. *Curr Pediatr Res* 2010; 14 (2): 102-105.
- Ng FW, Nguyen M, Kwan T et al. p28 Bap31, a Bcl-2/Bcl-XL- and procaspase-8-associated protein in the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 1997; 139 (2): 327-338.
- Wang B, Heath-Engel H, Zhang D et al. BAP31 interacts with Sec61 translocase and promotes retrotranslocation of CFTR/DeltaF508 via the derlin-1 complex. *Curr Biol* 2008; 18 (6): 1090-1092.
- Iwasawa R, Mahul-Mallier AL, Dattler C, Pazarantos E, Grimm S, Fis1 and Bap31 bridge the mitochondria-ER interface to establish a platform for apoptosis induction. *EMBO J* 2011; 30 (3): 556-568.
- Breckenridge DG, Stojanovic M, Marcellus RC, Shore GC. Caspase cleavage product of BAP31 induces mitochondrial fission through endoplasmic reticulum calcium signals, enhancing cytochrome c release to the cytosol. *J Cell Biol* 2003; 160 (7): 1115-1127.
- Wang B, Nguyen M, Breckenridge DG et al. Uncleaved BAP31 in association with A4 protein at the endoplasmic reticulum is an inhibitor of Fas-initiated release of cytochrome c from mitochondria. *J Biol Chem* 2003; 278 (16): 14461-14468.

Gene deletions of *SLC6A8*, *BCAP31* and *ABCD1*

14. Duret A, Nguyen M, Breckenridge DG, Shore GC. The resident endoplasmic reticulum protein, BAP31, associates with gamma-actin and myosin B heavy chain. *Eur J Biochem* 2003; 270 (2): 342-349.
15. Koch A, Yoon Y, Bonekamp NA, McNiven MA, Schrader M. A role for Fis1 in both mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 5077-5086.
16. Hartwig C, Veske A, Krejcova S, Rosenberger G, Finckh U. Plexin B3 promotes neurite outgrowth, interacts homophilically, and interacts with Rin. *BMC Neurosci* 2005; 6: 53.
17. Matsumoto T, Miyake N, Watanabe Y et al. X-linked adrenoleukodys-trophy with partial deletion of ALD due to fusion with the neighbor gene, PLXNB3. *Am J Med Genet A* 2005; 138A (3): 300-302.
18. Gardner HP, Rajan JV, Ha SI et al. Cloning, characterization, and chromosomal localization of Pnck, a Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase. *Genomics* 2000; 63 (2): 279-288.

＝ 症 例 報 告 ＝

尿中クレアチン／クレアチニン比と家族歴より診断に至った
クレアチントランスポーター欠損症の1家系：本邦3家系目

野崎 章仁¹ 熊田 知浩¹ 柴田 実¹ 藤井 達哉¹ 和田 敬仁² 小坂 仁³

要旨 クレアチントランスポーター欠損症は、筋緊張低下、知的障害とけいれんを特徴とするX連鎖劣性遺伝性疾患である。本邦3家系目を経験したので報告する。発症者は8歳男児。重度知的障害とけいれんを認めた。2名の兄にてんかんも重度知的障害を認め、長兄は17歳で突然死した。尿中クレアチン／クレアチニン比上昇、頭部MRスペクトロスコピーでクレアチンピーク低下、SLC6A8遺伝子解析でc.1661 C>T;p.Pro554Leuの既報告ミスセンス変異を認め、確定診断した。兄にも同じ変異があり、母はヘテロ接合変異を認めた。知的障害、けいれんや発達障害等を認め、X連鎖劣性遺伝を示唆する男児例では尿中クレアチン／クレアチニン比の測定をすることが重要である。

見出し語 クレアチントランスポーター欠損症、クレアチン代謝異常症、尿中クレアチン／クレアチニン比、頭部MRS

はじめに

クレアチンは、細胞内でクレアチン・キナーゼの働きでホスホクレアチンとなり、エネルギー源として貯蓄される¹⁾。SLC6A8 (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, creatine), member 8:MIM*300036) 遺伝子変異によるクレアチントランスポーター (creatine transporter; CRTR) 欠損症 (cerebral creatine deficiency syndrome 1:MIM #300352) は、神経細胞内にクレアチンが輸送出来ず、エネルギー生成不良を来すX連鎖劣性遺伝のクレアチン代謝異常症である。2001年にSalomonsら²⁾が初めて報告して以来知的障害の新しい原因疾患として注目をされ、これまでに78家系170例が診断されている¹⁾。本邦では2012年に初めてSLC6A8を含む欠損例が報告された³⁾。さらに2013年に1家系3症例が尿中クレアチン／クレアチニン比上昇を契機にCRTR欠損症が疑われ、遺伝子検査により確定診断されている⁴⁾。我々は、筋緊張低下、重度知的障害とけいれんを認め、家族歴からX連鎖性的知的障害を疑い、尿中クレアチン／クレアチニン比上昇よりCRTR欠損症の診断に至った8歳男児例から本邦3家系目を経験したので報告する。

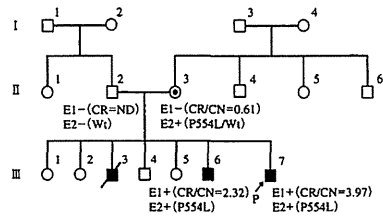


図1 家系図

CR：クレアチン、CN：クレアチニン、ND：検出せず、Wt：野生型、E1-：尿中クレアチン／クレアチニン比上昇なし、E1+：尿中クレアチン／クレアチニン比上昇あり、E2-：SLC6A8遺伝子変異なし、E2+：SLC6A8遺伝子変異あり。
II-2に軽度知的障害、II-3にてんかん、重度知的障害および17歳での突然死を認めた。II-6(症例2)に軽度にてんかん、重度知的障害および自閉症を認めた。II-7(症例1)に筋緊張低下、重度知的障害、有熱時のけいれんと無熱性けいれんを認めた。II-3は説明内容の理解に乏しさを認めた。

I 症 例

1. 家族歴 (図1)

4名男子、3名女子の7人兄弟姉妹。次女 (II-2) に軽度知的障害、長兄 (II-3) にてんかん、重度知的障害および17歳での突然死。三男 (II-6) にてんかん、重度知的障害および自閉症を認めた。母 (II-3) は説明内容の理解に乏しさを認めた。

¹滋賀県立小児保健医療センター小児科

²京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野

³自治医科大学小児科

連絡先 〒524-0022 守山市守山5-7-30

滋賀県立小児保健医療センター小児科 (野崎章仁)

E-mail: nozaki-kgw@umin.ac.jp

(受付日：2014. 1. 9. 受理日：2014. 6. 26)

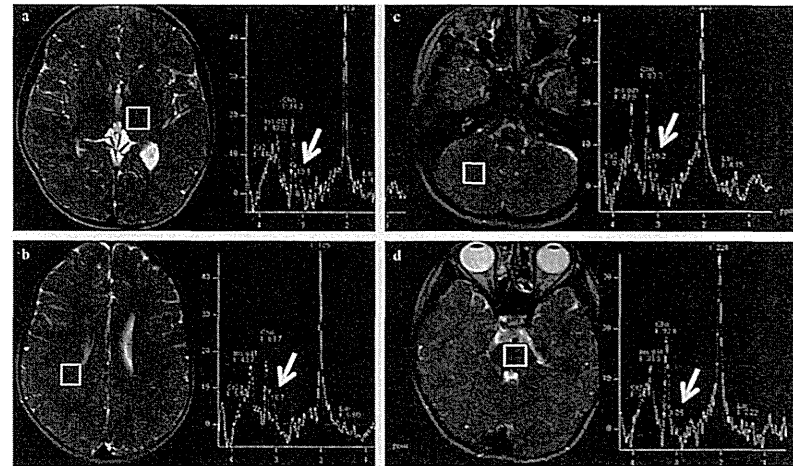


図2 各部位での頭部MRS所見

a：視床、b：大脳白質、c：小脳半球、d：尾核すべての部位でクレアチンピークの低下を認めた(白矢印)。

2. 症例1：8歳男児 (III-7：発症者)

10カ月時から筋緊張低下および精神運動発達遅滞にて当科にて発達観察をされていた。歩行は4歳で可能となるも、有意識は認めなかった。5歳時に有熱時にけいれんを1回および7歳時に無熱性けいれんを1回認めた。固産期異常なし。身体所見 身長113cm (-2.2SD)、体重16kg (-2.0SD)、頭囲52cm (0.0SD)、胸部異常所見なし。皮膚に異常なく、外表奇形なし。神経学的所見では四肢体幹の筋緊張低下を認めた。脳神経、深部腱反射、腹壁反射、筋力に異常なく、小脳徴候、筋硬直、筋萎縮、線維束性収縮、不随意運動は認めなかった。また、歩行は可能であり、非容異常はなかった。Romberg試験、感覚異常の有無の判定は施行できなかった。療育手帳では重度知的障害の判定を受けていた。

検査所見 血清クレアチニン0.13mg/dl (正常値：0.2~0.6mg/dl)と低値であった。その他の血算、生化学検査では異常を認めなかった。脳波も異常所見なし。頭部MRIでは異常所見を認めなかった。MRスペクトロスコピー (MRS) (図2)を撮影条件1.5T, single voxel spectroscopy, TE=30msec, TR=1,500msec, voxel volume 15mm³にて行った。視床に設定した関心領域 (region of interest: ROI) ではクレアチンピークの低下を認め、クレアチン/コリン比は0.14で対象の11.6%であった (2~15歳の対象5例の視床部クレアチン/コリン比は1.20±0.17)。また大脳白質、小脳半球および尾核に設定し

たROIでもクレアチンピークの低下があり、クレアチン/コリン比はそれぞれ0.29、0.18および0.11であった。

3. 症例2：18歳男児 (II-6)

13歳時にてんかんを認め当科受診。群発する全般性強直間代発作を週に数回認め、valproateで効果なく、phenytoin, topiramate およびlevetiracetamの3剤併用にて月に数回認められる程度に改善した。歩行は1歳代で可能となり、筋緊張低下は認めず、他の身体所見の異常も認めなかった。療育手帳では重度知的障害の判定を受けており、自閉症も認めた。

検査所見 血清クレアチニン0.29mg/dlであった。その他の血算、生化学検査では異常を認めなかった。脳波も異常所見なし。頭部MRIは異常所見なく、頭部MRSにて視床に設定したROIではクレアチンピークの低下を認め、クレアチン/コリン比は0.13で対象の11.8%であった。

4. 尿中クレアチン／クレアチニン比測定

HPLC法を用いて部分尿でのクレアチンおよびクレアチニンを測定した⁵⁾。症例1の尿中クレアチン472mg/dl、尿中クレアチニン119mg/dlで尿中クレアチン／クレアチニン比3.97mg/dl/mg/dl (6~10歳の正常値：0.57±0.49 (n=25))⁴⁾であった。症例2の尿中クレアチン438mg/dl、尿中クレアチニン189mg/dlで尿中クレアチン／クレアチニン比2.32mg/dl/mg/dl [11歳以上の正常値：0.51±0.60 (n=18)]⁴⁾であった。母親の尿中クレアチン124mg/dl、尿中クレアチニン204

mg/dl で尿中クレアチン/クレアチニン比 0.61 mg/dl/mg/dl で正常であった。

5. 遺伝子解析

SLC6A8 の遺伝子解析を行い、exon 12 に c.1661 C>T; p.Pro554Leu のミスセンス変異を症例 1 および 2 に認めた。母ではこの変異をヘテロ接合性に認めた。この変異は過去に報告されたものと同じであった⁴⁾。

6. 診断

尿中クレアチン/クレアチニン比上昇を認め、頭部 MRS にてクレアチンピークが低下し、SLC6A8 遺伝子変異を検出した事より症例 1 および症例 2 は CRTR 欠損症と診断した。母はヘテロ接合変異であり保因者で、また突然死した長兄 (Ⅲ-3) は重度知的障害とてんかんを認め母親が保因者であることより臨床的に CRTR 欠損症疑いと判断した。

II 考 察

クレアチンは食事由来と、主に肝臓、腎臓および脾臓による生合成由来からなり、生合成はグリシンとアルギニンから L-アルギニン: グリシンアミドトランスフェラーゼ (L-arginine:glycine amidotransferase; AGAT) の働きでまずグアニジノ酢酸が合成される。次にグアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼ (guanidinocetate methyltransferase; GAMT) によってクレアチンが合成される。体内のクレアチンはエネルギーを要する代謝経路に関わり、95%は骨格筋に存在し、その他脳などに存在する。クレアチンを生合成できない組織にとって、クレアチンの輸送機能は極めて重要である。CRTR は Na⁺/K⁺-依存性トランスポーターであり、その遺伝子である SLC6A8 は、大部分の組織で発現している。最も発現量が高いのは骨格筋と腎であり、それよりやや低い発現が大腸、脳、心臓、精巣、前立腺で見られる²⁾。クレアチンは血液脳関門を通過できず、脳への輸送には CRTR が必要である¹⁾。クレアチン代謝異常症にはクレアチンの合成異常として AGAT 欠損症と GAMT 欠損症があり、クレアチンの細胞内輸送異常症として CRTR 欠損症がある¹⁾。CRTR 欠損症はクレアチン代謝異常症の中では最も多く、非症候性の X 連鎖劣性遺伝男性知的障害の 2.1% を占めるとされる⁷⁾。しかし、本邦での報告はまだ少ない⁴⁾。

CRTR 欠損症は細胞内にクレアチンが輸送されない結果当該組織がエネルギー代謝不足に陥ることで症状が生じる。臨床症状は重度知的障害や言語発達遅滞 (特に表出性言語障害) から重度の筋緊張低下、知的障害、けいれんおよび、発達障害まで幅広く非特異的である¹⁰⁾。自験例の症状も筋緊張低下、重度知的障害とけいれんとは非特異的であった。自験例と同じ p.Pro554Leu 変異を認めた過去の報告は、ヨーロッパ X 連鎖性男性知的障害コンソーシアムから DNA 解析にて判明した報告であった⁴⁾。知的障害以外の詳細な症状は不明で自験例との比較はできなかった。一般的に CRTR 欠損症の子供は良好とされており、突然死の報告は認めていない⁷⁾。しかし不

整脈の報告もあり、心臓超音波や心電図などの注意深い経過観察が必要である⁷⁾。評価し得たⅢ-6、Ⅲ-7 では心臓超音波と心電図異常は認めなかった。今後も定期的な経過観察を予定している。CRTR 欠損症疑い例であるⅢ-3 の具体的な死因は不明で、心疾患に由来していたかはわからなかった。女性保因者では、知的障害、認知障害、行動異常、学習障害などが見られることがある¹¹⁾。自験例の母 (Ⅱ-3) では知能検査など客観的評価はできていないが、説明内容の理解に乏しさを認めた。家族には、母親が保因者であること、および女性同胞も保因者である可能性があることを説明した。しかし説明内容の理解に乏しきがあるため、今後も引き続き十分な遺伝カウンセリングが繰り返す必要と思われた。

クレアチン代謝異常症の診断上のスクリーニング検査として、尿中のグアニジノ酢酸・クレアチン・クレアチニン測定や頭部 MRS でのクレアチンピークの測定が挙げられる¹²⁾。AGAT 欠損症では、尿中グアニジノ酢酸低値あるいは正常域低値・尿中クレアチン低値・尿中クレアチン/クレアチニン比正常。GAMT 欠損症では尿中グアニジノ酢酸高値・尿中クレアチン低値・尿中クレアチン/クレアチニン比正常。CRTR 欠損症男子では尿中グアニジノ酢酸正常あるいは程度上昇・尿中クレアチン高値あるいは正常域高値・尿中クレアチン/クレアチニン比高値を示す¹⁾。尿中クレアチン/クレアチニン比の上昇は CRTR 欠損症に特異的であるが、血中クレアチニンは 3 疾患とも正常ないし低値である⁷⁾。頭部 MRS ではどの病型でもクレアチンピークの低下を認める。自験例の頭部 MRS では視床、大脳白質、小脳半球および橋にクレアチンピーク低下を認めた。灰白質のクレアチンは白質に比べて 20%程度多いとされているが⁹⁾、自験例では灰白質でもクレアチンピーク低下を認めた。灰白質のクレアチンは白質に比べて 20%程度多いとされているが⁹⁾、自験例では灰白質でもクレアチンピーク低下を認めた (図 2)。以上から、MRS はどの部位に ROI を設定しても良いと考えられる。

尿中クレアチン/クレアチニン比は年齢により正常値が異なり、0~5 歳 (1.03±0.93 mg/dl/mg/dl)、6~10 歳 (0.57±0.49 mg/dl/mg/dl) および 11 歳以上 (0.51±0.60 mg/dl/mg/dl) である⁴⁾。CRTR 欠損症と確定診断された 8 人の報告例では、尿中クレアチン/クレアチニン比は 2.13~6.70 mg/dl/mg/dl であり¹¹⁾。我々の症例もその範囲内であった。尿クレアチン/クレアチニン比は、高蛋白質の食事による擬陽性があり、可能なら 2 回以上の検査が望ましいという報告がある¹⁰⁾。一方、偽陰性の報告はなく、日内変動がないことからランダムな 1 回の尿検査でも十分であるとすると報告もある¹⁾。尿検査は非侵襲的検査であるため、偽陽性が疑われる数値なら再検査が有用である。女性保因者においては、症状を呈している尿クレアチン/クレアチニン比が正常範囲であり、注意が必要である⁷⁾。したがって、女性保因者の診断には遺伝子検査が必要となる⁷⁾。

本邦での報告が少ない原因として、どの所見から疑い、どのように検査を行っていくかが臨床医に十分認識されていない可能性がある。自験例では、筋緊張低下、重度知的障害お

よびけいれんと非特異的な臨床症状であったが、部分尿での尿中クレアチン/クレアチニン比の上昇と X 連鎖劣性遺伝を示す家族歴が CRTR 欠損症の診断への糸口になった。症例 1 では血清クレアチニン低値であったが、クレアチン代謝異常症の血清クレアチニン値は低値~正常とされているため⁷⁾、血清クレアチニン値が低値でなくても臨床症状と家系図から CRTR 欠損症を疑うことが重要である。X 連鎖劣性遺伝を示す男児例に筋緊張低下、知的障害、表出性言語障害、けいれん、発達障害などを認める際に、スクリーニング検査として尿中クレアチン/クレアチニン比を測定することは有用であると考えられた。孤発例もあることから家系図から X 連鎖が明確でなくとも知的障害などを認める男児のスクリーニング検査に尿クレアチン/クレアチニン比を入れることは有用であろう。

尿検査および遺伝子解析をご担当いただいた神奈川県立こども医療センター臨床研究所 新俣裕子研究員に感謝いたします。

本論文の要旨は、第 55 回日本先天代謝異常学会 (2013 年 11 月、千葉) で報告した。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して開示すべき事項なし。

文 献

- 1) Stöckler-Ipsiroglu S, Mercimek-Mahmutoglu S, Salomons GS. Creatine deficiency syndromes. In: Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 5th ed. Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2012: 239-47.

A family with creatine transporter deficiency diagnosed with urinary creatine/creatinine ratio and the family history: the third Japanese familial case

Fumihito Nozaki, Tomohiro Kumada, Minoru Shibata, Tatsuya Fujii, Takahito Wada, Hitoshi Osaka
Department of Pediatrics, Shiga Medical Center for Children Moriama, Shiga (FN, TK, MS, TF);
Department of Medical Ethics and Medical Genetics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto (TW);
Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi (HO)

Creatine transporter deficiency (CRTR-D) is an X-linked disorder characterized by hypotonia, developmental delay, and seizures. We report the third Japanese family with CRTR-D. The proband was an 8-year-old boy who presented with hypotonia, severe intellectual disability and two episodes of seizures associated with/without fever. Among 7 siblings (4 males, 3 females), the eldest brother had severe intellectual disability, epilepsy, and sudden death at 17 years of age, while 18-year-old third elder brother had severe intellectual disability, autism, and drug-resistant epilepsy. The proband's urinary creatine/creatinine ratio was increased. A reduced creatine peak on brain magnetic resonance spectroscopy and a known pathogenic mutation in the SLC6A8 gene (c.1661 C>T; p.Pro554Leu) confirmed the diagnosis of CRTR-D. The same mutation was found in the third elder brother. Their mother was a heterozygote. Symptoms of CRTR-D are non-specific. Urinary creatine/creatinine ratio should be measured in patients with hypotonia, developmental delay, seizures and autism whose family history indicates an X-linked inheritance.

No To Hattatsu 2015; 47: 49-52

V. 研究班構成員名簿

脳クレアチン欠乏症候群の臨床研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	和田敬仁	京都大学大学院 医療倫理学・遺伝医療学分野	准教授
研究分担者	相田典子 小坂仁 後藤知英 新保裕子	神奈川県立こども医療センター 放射線科 自治医科大学 小児科 東京都立小児総合医療センター 神経内科 神奈川県立こども医療センター 臨床研究室	部長 教授 部長 研究員
研究協力者	加藤秀一 黒澤裕子 高野亨子 露崎 悠	神奈川県立精神医療センター 立命館大学総合科学技術研究機構 信州大学医学部 神奈川県立こども医療センター	医員 研究員 助教 医長
(症例紹介)	秋山倫之 絹笠英世 野崎章仁	岡山大学病院小児神経科 筑波学園病院 滋賀県立小児保健医療センター	講師 科長 医員
(患者登録システム)	倉田真由美 樋野村亜希子 深川明子 平田誠 松山晃文	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所	

