

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

脳クレアチン欠乏症候群の脳 MRI/MRS に関する研究

研究分担者 相田 典子

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 放射線科部長

研究要旨

発達遅滞や自閉症を主訴に脳を初回検査した患児 44 例（男児 30 例、女児 14 例、生後 10 ヶ月から 11 才）のうち 1 例の 23 ヶ月男児において、視覚的なクレアチンピークの減少を認め、定量解析にて濃度は正常の 2 割以下と判断され、クレアチン欠乏症候群と診断した。特異的 MRI 異常は認めなかった。

共同研究者

富安 もよこ

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター

ペクトルは視覚的診断とともに、共同研究者である MRS の専門家により LC Model を用いた定量解析が行われる。

(倫理面への配慮)

何らかの神経症状があるか神経疾患が疑われる患児の脳 MRI 検査の際には、神奈川県立こども医療センターでは通常検査の中に MRS が組み込まれている。本研究での対象者も同様に通常検査の一環として MRS が取得された。また、臨床上施行された画像診断を後方視的に検討することに関しては、包括同意が院内および HP 上で掲示されており、当センターの規定で倫理委の個別承認は必要とされていない。

A. 研究目的

脳クレアチン欠乏症候群の臨床症状は非特異的であり、中枢 MRI 所見の報告も少ない。一方脳 ¹H-MR spectroscopy (以下 MRS) では、クレアチンピークの減少が明らかになることが知られている。発達遅滞を示す児に MRS を施行し、クレアチン欠乏症の早期診断をはかるとともに、診断確定例の脳 MRI 所見を解析し、その特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当センターの神経疾患疑い例でのルーチン脳 MRI 検査には、2-3 カ所（基底核、半卵円中心と小脳）の MRS が組み込まれている。主に 3 T 装置を用い、通常の T2 強調像、T1 強調像、拡散強調像などを撮像した後に MRS データを取得する。具体的撮像方法は、single voxel、PRESS 法を用い、TR5000、TE30、加算回数は 4-32 で、取得時間はシミング（磁場を均一にする前処置）時間を入れて約 5 分弱である。得られたス

C. 研究結果

平成 27 年度、発達遅滞や自閉症を主訴に脳を初回検査した患児は 44 例（男児 30 例、女児 14 例、生後 10 ヶ月から 11 才）でいずれにも MRS が取得された。このうち 1 例の 23 ヶ月男児において、視覚的なクレアチンピークの減少を認め（図）、定量解析にて脳内クレアチン濃度は正常の 2 割以下と判断された。クレアチン代謝の 1 つ上流のグアニジノアセテート（GAA）は定量解析ソフト上で正常群との差は明らかで

なかった（微量であるため微妙な差の判断は難しい）。したがって、ここの変換酵素（グアニジノアセテートメチルトランスフェラーゼ、GAMT）の低下は考えにくい結果であった。

脳 MRI には大きな異常所見は認められなかった(図)。

図 Creatine deficiency

23 months boy with mental retardation

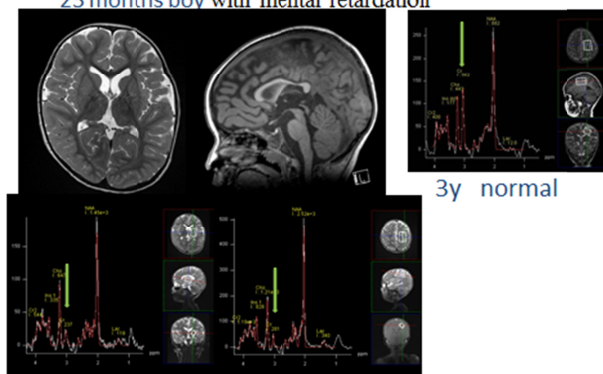


図 クレアチン欠乏症候群の MRI/MRS

23 ヶ月男児

基底核、半卵円中心の双方で得られた MRS でクレアチンピークの明らかな低下が見られる(↓)。右は正常児での波型。

本例は現在、病型の確定診断にむけて精査中である。

D. 考察

諸外国の文献によると、クレアチン欠乏症候群による発達遅滞はある頻度で存在しているが、我が国での診断確定例はまだ非常に少ない。当センターの過去 3 例の経験でも、画像的にも特異所見に乏しく、MRS の追加がなければ容易に診断にたどり着けなかった。今年度の症例は酵素欠損を特定する病型診断あるいは遺伝子診断は検索中であるが、クレアチン欠乏症候群であることは間違いなく、本例も MRS が診断のきっかけとなった。

来年度以降は、当センターの 4 例と他院での確定例の画像所見、MRS 所見、病型との対比を

行い、早期診断に寄与できる方法と検討し、診断体制の構築を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakashima M, Takano K, Osaka H, Aida N, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Causative novel PNKP mutations and concomitant PCDH15 mutations in a patient with microcephaly with early-onset seizures and developmental delay syndrome and hearing loss. J Hum Genet. 2014 Aug;59(8):471-4. doi:10.1038/jhg.2014.51. Epub 2014 Jun 26. PubMed PMID: 24965255. 査読あり
- 2) Takano K, Tsuyusaki Y, Sato M, Takagi M, Anzai R, Okuda M, Iai M, Yamashita S, Okabe T, Aida N, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Osaka H. A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy. Brain Dev. 2014 Oct 27. pii: S0387-7604(14)00250-2. doi:10.1016/j.braindev.2014.10.002. 査読あり
- 3) Matsui K, Kataoka A, Yamamoto A, Tanoue K, Kurosawa K, Shibasaki J, Ohyama M, Aida N. Clinical characteristics and outcomes of Möbius syndrome in a children's hospital. Pediatr Neurol. 2014 Dec;51(6):781-9. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.011. Epub 2014 Aug 27. PubMed PMID: 25306435. 査読あり
- 4) Niwa T, Aida N, Osaka H, Wada T, Saitsu H, Imai Y. Intracranial Hemorrhage and

Tortuosity of Veins Detected on Susceptibility-weighted Imaging of a Child with a Type IV Collagen 1 Mutation and Schizencephaly. Magn Reson Med Sci. 2014 Dec 15.[Epub ahead of print] PubMed PMID: 25500781.査読あり

2 . 学会発表

- 1) Noriko Aida, Moyoko Tomiyasu, Kumiko Nozawa, Yuta Fujii, Mikako Enokizono, Takayuki Obata, Sumimasa Yamashita : Utility of ¹H-MRS in the diagnosis and disease monitoring for pediatric CNS disorders.
XXth Symposium Neuroradiologicum
Istanbul, September 9, 2014

- 2) 相田典子、富安もよこ、小畠隆行：先天性小児神経代謝疾患の診断・経過における¹H-MRSの有用性．第42回日本磁気共鳴医学会（京都 2014年9月19日）

G. 知的所有権の取得状況

- 1 . 特許取得
なし。
- 2 . 実用新案登録
なし。
- 3 . その他
なし。