

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診断基準作成および疫学調査に対する研究

分担研究者 後藤知英

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 神経内科 部長

研究要旨：脳クレアチン欠乏症候群の診断には脳 MRI 検査機器による脳 magnetic resonance spectroscopy (MRS) で異常所見（クレアチンピークの減衰）を検出することが重要である。神奈川県立こども医療センターでは年間 559 件の新規紹介があり、このうち発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に受診したものは 352 件であった（2013 年度実績。2014 年度については集計中）。これらの症例に対して、ほぼ全例で脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査を実施した。その結果、2014 年度は 1 症例においてクレアチン輸送体欠損症が強く疑われる所見が得られ、生化学的・遺伝学的検査を実施して診断の確定を進めている。352 件のうち約半数が男児であるとした場合、前述の有病率から当院で遭遇すると期待されるクレアチン輸送体欠損症の症例数は 0.5～6.2 人となる。したがって、2014 年度の 1 年間に 1 症例が検出されたことは予測値の範囲内にあったことになる。来年度も引き続き MRS 検査による患者スクリーニングを進めていく予定である。

A. 研究目的

脳クレアチン欠乏症候群はクレアチン産生にかかわる酵素（グアニジノ酢酸メチル基転移酵素、アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素）あるいは細胞内への輸送体（クレアチン輸送体）の機能異常によって、脳内のクレアチンの欠乏を生じる先天性代謝疾患である。臨床的には精神遅滞、言語発達遅滞、てんかんなどを引き起こすことが知られている。特にクレアチン輸送体の異常によるもの（SLC6A8 遺伝子欠損症）は遺伝性精神遅滞のうち脆弱 X 症候群に次ぎ頻度が高い疾患とされ、精神遅滞を有する男性の 0.3～3.5%、アメリカでは 42,000 人、世界では 100 万人と推定されている。

脳クレアチン欠乏症候群は発達遅滞やてんかんといった非特異的な臨床像を呈するため、診断には脳 MRI 検査機器による脳 magnetic resonance spectroscopy (MRS) で異常所見を検出することが重要である（クレアチンピークの減衰）。我が国では MRI 検査機器は広く普及

しており発達遅延やてんかんの診断の上でルーチンの検査となっている。しかし、脳 MRS は検査手技あるいは検査時間の制約のため実施される症例は限られている。このことから、未診断となっている脳クレアチン欠乏症候群症例が、我が国にも多数存在する可能性がある。

本研究においては、患者を集積し診断基準を作成するとともに、本邦における有病率を推定することが目的である。

B. 研究方法

神奈川県立こども医療センターにおける年間 559 件の新規紹介症例のうち、発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に受診したものの 352 件（2013 年度実績。2014 年度については集計中であるが、例年同数程度の受診がある）のほぼ全例に対して、脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査を実施した。

（本研究は、当センターの倫理委員会で承認されている。）

C. 研究結果

2014年度は352症例のうち、1症例においてクレアチン輸送体欠損症が強く疑われる所見が得られ、生化学的・遺伝学的検査を実施して診断の確定を進めている。

D. 考察

脳クレアチン欠乏症候群は発達遅延の原因として潜在的に多い疾患と推測されている。352件のうち約半数が男児であるとした場合、前述の有病率から当院で遭遇すると期待されるクレアチン輸送体欠損症の症例数は0.5～6.2人となる。したがって、2014年度の1年間に1症例が検出されたことは予測値の範囲内であったことになる。来年度も引き続きMRS検査による患者スクリーニングを進めていく予定である。

E. 結論

脳クレアチン欠乏症候群は、発達遅滞、自閉症、てんかんの鑑別診断として重要であるが、まだ臨床現場での認知度が低いことが予想される。欧米での有病率を考慮すると、日本国内の大多数の症例は診断されていないと考えられる。

来年度は診断基準作成にむけて、既に診断されている症例の臨床情報を集積するとともに、臨床現場への周知を進めていく予定である。

G. 研究発表（本研究に関連するものに限る）

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の取得状況

なし