



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: 橋
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: 発端者)

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、有意語は認めなかった。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。周産期異常はなし。

身体所見 身長 113 cm (-2.2 SD), 体重 16 kg (-2.0 SD), 頭囲 52 cm (0.0 SD), 胸腹部異常所見なし。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、歩容異常はなかった。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 0.13 mg/dl (正常値: 0.2 ~ 0.6 mg/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 1.5 T, single voxel spectroscopy, TE=30 msec, TR=1,500 msec, voxel volume 15 mm³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、小脳半球および橋に設定し

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 (Ⅲ-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る程度に改善した。歩行は 1 歳台で可能となり、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 0.29 mg/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 472 mg/dl, 尿中クレアチニン 119 mg/dl で尿中クレアチン/クレアチニン比 3.97 mg/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 438 mg/dl, 尿中クレアチニン 189 mg/dl で尿中クレアチン/クレアチニン比 2.32 mg/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 124 mg/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⁶⁾。

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と、また突然死した長兄 (Ⅲ-3) は重度知的障害とてんかんに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:グリシンアミジノトランスフェラーゼ (L-arginine:glycine amidinotransferase; 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 (guanidinoacetate 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。臨床症状は軽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¹⁷⁾。自験例の症状も筋緊張低下、重度知的障害とけいれんと非特異的であった。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⁶⁾。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 欠損症の予後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⁾⁸⁾。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¹⁷⁾。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さがあるため、今後も引き続き十分な遺伝カウンセリングが繰り返し必要と思われた。

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¹⁷⁾。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軽度上昇・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⁷⁾。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 (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³⁾⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾、我々の症例もその範囲内であった。尿クレアチニン/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、症状を呈していても尿クレアチニン/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中クレアチン/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 新保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.
- 2) Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 1497-500.
- 3) Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, et al. Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab* 2012; **106**: 43-7.
- 4) Kato H, Miyake F, Shimbo H, et al. Urine screening for patients with developmental disabilities detected a patient with creatine transporter deficiency due to a novel missense mutation in SLC6A8. *Brain Dev* 2014; **36**: 630-3.
- 5) Wada T, Shimbo H, Osaka H. A simple screening method using ion chromatography for the diagnosis of cerebral creatine deficiency syndromes. *Amino Acids* 2012; **43**: 993-7.
- 6) Rosenberg EH, Almeida LS, Kleefstra T, et al. High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; **75**: 97-105.
- 7) Mercimek-Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S, Salomons GS. Creatine deficiency syndromes. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al eds. *GeneReviews*TM [Internet], 2009 [updated 2011 Aug 18] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794>
- 8) Anselm IA, Coulter DL, Darras BT. Cardiac manifestations in a child with a novel mutation in creatine transporter gene SLC6A8. *Neurology* 2008; **70**: 1642-4.
- 9) 木村浩彦. MRI, MRS の原理. 大場 洋, 編. 小児神経の画像診断. 東京: 秀潤社, 2010: 88-101.
- 10) Mencarelli MA, Tassini M, Pollazzon M, et al. Creatine transporter defect diagnosed by proton NMR spectroscopy in males with intellectual disability. *Am J Med Genet A* 2011; **155A**: 2446-52.
- 11) Garcia P, Rodrigues F, Valongo C, Salomons GS, Diogo L. Phenotypic variability in a portuguese family with x-linked creatine transport deficiency. *Pediatr Neurol* 2012; **46**: 39-41.

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 Moriyama, 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, seizure and autism whose family history indicates an X-linked inheritance.

No To Hattatsu 2015; **47**: 49-52

脳クレアチン欠乏症候群

cerebral creatine deficiency syndrome

京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野 和田敬仁

定義・概念

脳クレアチン欠乏症候群 (CCDS) は、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素 (GAMT) 欠損症, アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素 (AGAT) 欠損症, クレアチン輸送体 (SLC6A8) 欠損症の3疾患からなる。クレアチン生合成や輸送の障害により脳内クレアチン欠乏をきたし, 知的障害, 自閉症, てんかんを主症状とする。脳内クレアチンの改善による治療法がある知的障害であり, 鑑別診断として重要である。

病因・病態生理

クレアチン/リン酸クレアチン系は, 脳や筋における化学的エネルギーの細胞質貯蔵の緩衝系として働く。他に, 脳内クレアチンは, タンパク合成, 細胞膜安定化, 神経調節物質, 神経細胞保護作用などが知られている。クレアチンは食事由来と, 体内での合成により供給される。アルギニン (Arg) とグリシン (Gly) を基質として AGAT によりグアニジノ酢酸 (GAA) が生成され, GAMT により, クレアチン (Cr) に変換される。血液脳関門を通過し, 神経細胞に入るには, クレアチン輸送体を介する。なお, Arg, Gly, GAA, Cr はグアニジン基をもつグアニジノ化合物である。

GAMT 欠損症 (GAMT 遺伝子, 19p13.3): 常染色体劣性疾患。

AGAT 欠損症 (AGAT 遺伝子, 15q21.1): 常染色体劣性疾患

SLC6A8 欠損症 (SLC6A8 遺伝子, Xq28): X連鎖性疾患であるが, 女性も様々な程度で症状 (軽度~中等度の知的障害, 学習障害など) を呈しうる。

発生頻度

GAMT および AGAT 欠損症は, 世界的にもまれな疾患である。前者は国内で1例報告されている¹⁾。SLC6A8 欠損症は, 遺伝性知的障害の中では脆弱 X 症候群について最も頻度が高い疾患で, 知的障害をもつ男性患者の 0.3~3.5% (米国では 42,000 人, 世界では 100 万人) と推定されている。現在までにわが国では 7 家系で診断されているのみであり^{2,3)}, 未診断症例が多数存在すると推測される。

症状・診断

知的障害, 自閉症, てんかんを主症状とし, 特異的所見に乏しい。他に錐体外路症状, 身体所見として低

身長や体重増加不良を呈する。

診断には, 脳 MRS によるクレアチンピークの低下が有用である。SLC6A8 欠損症では, 尿中クレアチン/クレアチニン比の上昇により容易に診断が可能のため, 特に知的障害を示す男性患者においては, 全例において確認すべきである。女性においては, 発症していても正常値を示すことに注意が必要である²⁾。確定診断は遺伝子変異解析による。

治療・予後

GAMT および AGAT 欠損症においては, 早期のクレアチン投与が有効である。SLC6A8 欠損症に対しては, 有効な治療法がない。動物レベルで, cyclocreatine の有効性が示されており, 近い将来臨床治験が行われる可能性がある。

文献

- 1) Akiyama T, et al.: JIMD Rep 12: 65-69, 2014
- 2) Kato H, et al.: Brain Dev 36: 630-633, 2014
- 3) 野崎章仁・他: 脳と発達 47: 49-52, 2015

著者連絡先

〒606-8501 京都府京都市左京区吉田近衛町
京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野
和田敬仁

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 富安もよこ 青木志保 中村幸恵 大槻純男 伊藤慎悟 立川正憲	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 放射線医学総合研究所重粒子医科学センター 自治医科大学小児科 自治医科大学大学院 熊本大学大学院生命科学研究部 熊本大学大学院生命科学研究部 東北大学大学院薬学研究科	医員 研究員 助教 医長 主任研究員 研究補助員 大学院生 教授 助教 准教授
(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	

