

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

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

当センターで過去に診断した4例のクレアチン欠乏症の脳 MRI 所見、MRS による代謝物絶対濃度を review し、どのような MRI 所見で MRS を追加する意義があるかどうかを検討した。重症例では深部灰白質の信号異常（1例）と小脳萎縮（2例）を認め、全例で程度の軽い例もあるが脳梁が薄い所見を認めたが非特異的であり、クレアチン濃度と MRI 所見の相関は明らかではなかった。

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

A. 研究目的

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 <sup>1</sup>H-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 3T 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

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。この方法で診断された4例のクレアチン（Cr）欠乏症（全例 Cr トランスポーター欠損症、SLC6A8 遺伝子異常確定例）の MRI 所見と脳内 Cr 絶対濃度、臨床的重症度を比較検討した。

（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 上での掲示されており、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。

C. 研究結果

4例の脳内 Cr 濃度を Table に、MRI 画像と MRS 波型を図 1-3 に示す。

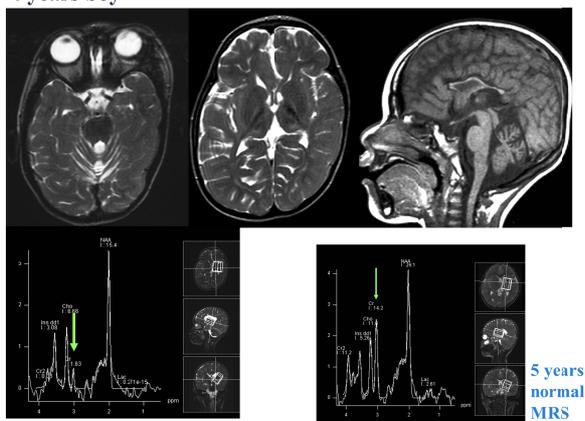
全例で生後 20 ヶ月から 5 才での MRS 波型が診断契機となった。MRI 異常所見の内訳は脳梁萎縮/容量低下（全 4 例）、小脳萎縮（2 例）、淡

蒼球信号異常（1例）、脳室くも膜下腔拡大（1例）であった。前3者を認めた例は *SLC6A8* 遺伝子全欠失による重症例であった。MRS による Cr 定量は、基底核が 0.9-1.7mM（正常6程度）、半卵円中心 0.7-1.3mM（5程度）、小脳（遺伝子全欠失例以外の3例で計測）2.0-2.5mM（8程度）で、正常の15-20%程度であった。基底核と半卵円中心における最低値は全欠失症例であったが他との濃度差はごくわずかであった。

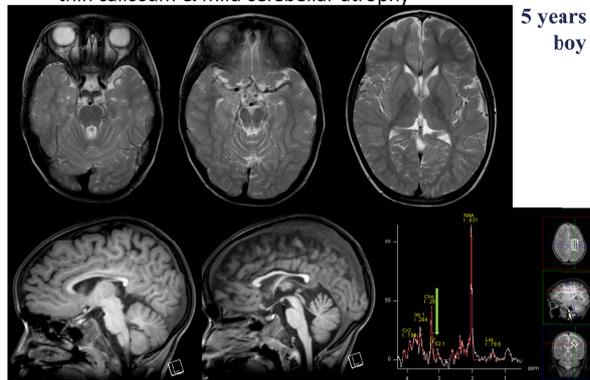
Table Case/ age	Basal ganglia	Centrum semiovale	cerebellum	gene
1 / 4y	0.9mM	0.7mM	NE	nonsense mutation
2 / 5y	1.5	1.0	2.5	missense mutation
3 / 20mo	1.1	0.8	2.5	missense mutation
4 / 23mo	1.7	1.3	2.0	missense mutation

Normal Cr concentration: about 6 mM in the basal ganglia, about 5 mM in the centrum semiovale and about 8 mM in the cerebellum

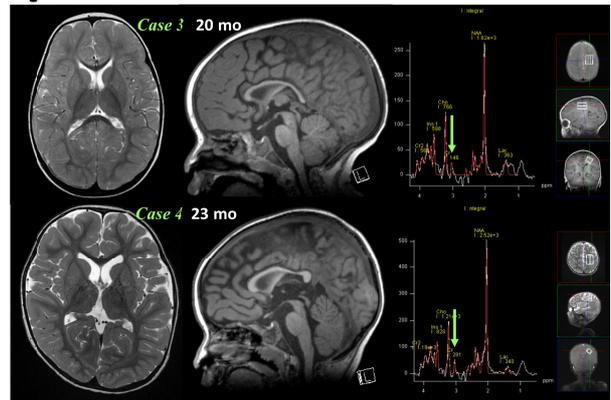
**Fig. 1 Case 1** (large deletion of *SLC6A8* gene)  
severe atrophy of callosum & cerebellum  
putaminal and thalamic abnormal signal  
4 years boy



**Fig. 2 case 2**  
thin callosum & mild cerebellar atrophy  
5 years boy



**Fig. 3 case 3 & 4** with thin callosum



## 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4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。しかし、本検討から、精神遅滞で脳梁の容量低下がある症例ではMRSを追加する意義があり、小脳萎縮も認めれば追加したほうがよいと考えられる。

来年度以降は、当センターの4例に加えて、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をさらに検討し、診断体制の構築を目指したい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Niwa T, Aida N, Fujii Y, Nozawa K, Imai Y. Age-related changes of susceptibility-weighted imaging in subependymal nodules of neonates and children with tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2015 Nov;37(10):967-73. doi:10.1016/j.braindev.2015.04.003.

- Epub 2015 Apr 20. PubMed PMID: 25907013. 査読あり
- 2) Kuroda Y, Ohashi I, Enomoto Y, Naruto T, Baba N, Tanaka Y, Aida N, Okamoto N, Niihori T, Aoki Y, Kurosawa K. A postzygotic NRAS mutation in a patient with Schimmelpenning syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Sep;167A(9):2223-5. doi:10.1002/ajmg.a.37135. Epub 2015 Apr 25. PubMed PMID: 25914220. 査読あり
  - 3) Takano K, Shiba N, Wakui K, Yamaguchi T, Aida N, Inaba Y, Fukushima Y, Kosho T. Elevation of neuron specific enolase and brain iron deposition on susceptibility-weighted imaging as diagnostic clues for beta-propeller protein-associated neurodegeneration in early childhood: Additional case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2016 Feb;170(2):322-8. doi:10.1002/ajmg.a.37432. Epub 2015 Oct 20. PubMed PMID: 26481852. 査読あり
  - 4) Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, Yoshitomi S, Shimono M, Aoki Y, Kato M, Aida N, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Osaka H, Saito H, Matsumoto N. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet*. 2016 Mar 31. doi: 10.1038/jhg.2016.27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27030146. 査読あり

## 2 . 学会発表

- 1) 相田典子、富安もよこ、榎園美香子、野澤久美子、藤井裕太、露崎悠、後藤知英、小島隆行、和田敬仁：脳クレアチン欠乏症のMRI/MRS 所見の検討 第42回日本磁気共鳴医学会（東京 2015年9月10日）
- 2) Noriko Aida, Moyoko Tomiyasu, Kumiko Nozawa, Yuta Fujii, Mikako Enokizono, Yu Tsuyusaki, Tomohide Goto, Takayuki Obata, Takahito Wada : Brain MRI and <sup>1</sup>H-MRS findings in Japanese patients with Creatine transporter deficiency. 第10回アジアオセアニア神経放射線学会 AOCNR2015（福岡、015.11.5-7）
- 3) Noriko Aida, Moyoko Tomiyasu, Kumiko Nozawa, Yuta Fujii, Mikako Enokizono, Takayuki Obata, Sumimasa Yamashita : <sup>1</sup>H-MR Spectroscopy in the diagnosis and disease monitoring for pediatric CNS disorders. 第10回アジアオセアニア神経放射線学会 AOCNR2015（福岡、015.11.5-7）

## 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。