

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

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臨床像は非特異的であり、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神経内科では 2015 年度に 506 件の新規紹介受診があり、このうち発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含むものは 309 件であった。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、2015 年度はクレアチン輸送体欠損症が強く疑われる症例を 1 件見出し、現在診断を進めている。また、2014 年度に MRS で同疾患が強く疑われた症例で SLC6A8 遺伝子の塩基配列解析を行い診断が確定した。過去に報告された有病率と 2015 年度の対象者数から推測される、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年間 0.46～5.4 人であり、この予測値の範囲内であった。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

2015 年度の 1 年間に神奈川県立こども医療センター神経内科に新規紹介受診した 506 件のうち、発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含んでいた 309 件のほぼ全例に対して、原因検索のため脳 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

1) 2015年度は309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た(兄がクレアチン輸送体欠損症とすでに診断されており、本児にも発達遅滞が出現したため精査を行うことになった)。現在診断を進めている。また、2014年度にMRS検査と血液・尿検査からクレアチン輸送体欠損症が強く疑われた1症例についてSLC6A8遺伝子の塩基配列解析を行ったところ変異を認め(c.196\_207 dup.p.Val66\_Ala69insVGFA in exon1)診断が確定した。

2) 発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含んでいた309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年間0.46~5.4人である。対象者は精神遅滞を伴わないてんかんのみの症例を含むため、実際の期待値はさらに少ない可能性がある。309件のうちてんかんを主訴に含む症例(189件)を除外した場合120件が対象となり、期待値は年間0.18~2.1人となる(ただし、この場合はてんかんに発達遅滞や自閉症を伴う症例が含まれない)。

## D. 考察

昨年に引き続き新規にクレアチン輸送体欠損症が強く疑われる症例が1件見出された。MRS検査を行うことはクレアチン輸送体欠損症を診断する上で重要かつ有用なものであることが示された。昨年度の研究では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年間0.5~6.2人と算出されており、本年度も同様の結果となった。したがって、2015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。

## E. 結論

脳クレアチン欠乏症候群は発達遅滞、自閉症、てんかんの鑑別疾患として重要である。その診断にはMRSが有用であるが、実施可能な医療施設はごくわずかであり、また疾患自体の認知度が低いことから、日本国内の大多数の症例は診断されていない状態と考える。来年度も引き続き未診断となっている症例の診断を進めていく。また、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

- 1) 後藤知英(監修)、林雅晴、豊田圭子、日本小児神経学会(2015)続・イメージからせまる小児神経疾患50 症例から学ぶ 診断・治療プロセス . 診断と治療社
- 2) 露崎悠(2015)発達の遅れを主訴に受診した4歳男児. 続・イメージからせまる小児神経疾患50 症例から学ぶ 診断・治療プロセス、p23-4. 診断と治療社
- 3) 露崎悠(2015)治療可能な小児神経疾患. 続・イメージからせまる小児神経疾患50 症例から学ぶ 診断・治療プロセス、p33-4. 診断と治療社

### 2. 学会発表

- 1) Shimbo H, Osaka H, Tachikawa M, Otsuki S, Ito S, Goto T, Tsuyusaki Y, Aida N, Kurosawa K, Kurosawa Y, Kato H, Takano K, Wada T (2015) Molecular genetic study and urine analysis of Japanese patients with cerebral creatine deficiency syndromes. 2015年 American Society of Human Genetics (ASHG)年次集会(10月、Baltimore)

## H. 知的所有権の取得状況

なし