

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

脳クレアチン欠乏症候群を中心とした治療可能な知的障害症候群の
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 MRS が有用で診断に寄与した代謝異常を基盤とする神経疾患(ほとんどは知的障害を伴う)を review し、MRS の有用性を検討した。MRI 所見がほぼ正常あるいは軽微な異常、非特異的な異常の症例でも、MRS を追加することにより *in vivo* の代謝異常が判明し診断、治療方針に寄与する症例が認められた。治療モニターとしても有用な可能性が示唆される。

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を中心とした治療可能な知的障害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、形態情報とは異なる *in vivo* の代謝物情報が得られる。クレアチン欠乏症をはじめとする代謝異常を基盤とする神経疾患(ほとんどは知的障害を伴う)の MRS 所見を review し、診断への寄与の可能性を探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ている。この方法で、何らかの異常を指摘された神経代謝疾患を対象とした。

(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。

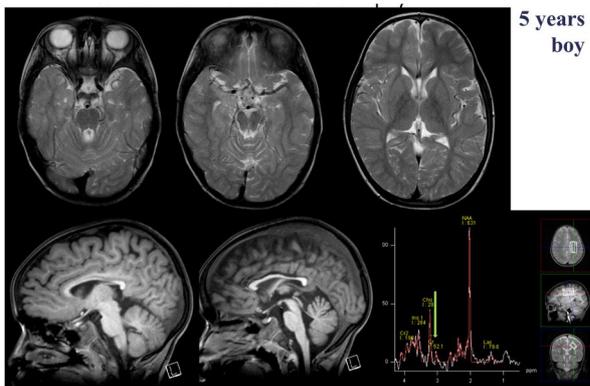
C. 研究結果

クレアチン (Cr) 欠乏症

Cr 欠乏症は 4 家系あり、昨年度報告した 4 例に加えて、1 家系の同胞(弟)と母の画像及び MRS 所見が得られた。代表的 1 例の MRI 画像と MRS 波型を図 1 に示す。

全例で初回検査での MRS 波型が診断契機となった。患児 5 例では全例に、軽度から高度の脳梁の菲薄化を認めた。それに対し、保因者である母の MRI 画像は正常で脳梁にも異常を認めなかった。患児 5 例では MRS 波型で Cr ピークの著しい低下が明らかに認められたが、保因者ではその所見はなく、定量評価で Cr 濃度の約 30% の低下が認められた。

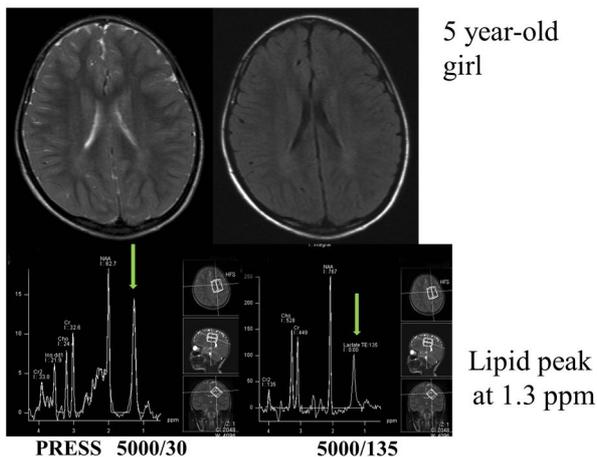
図 1



シェーグレンラルソン症候群

シェーグレンラルソン症候群では MRI での白質信号異常が知られているが、その所見がほとんどなく皮膚所見も軽微な症例で、MRS における 1.3ppm の脂質のピークが診断のきっかけとなった¹。図 2 に示す。

図 2



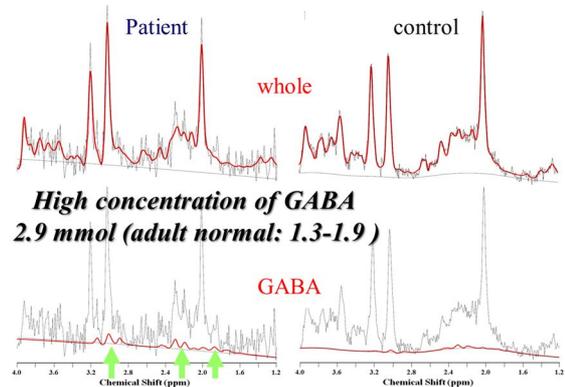
GABA トランスアミナーゼ欠損症

知的障害を含む発達の遅れがあり、生後 8 ヶ

月で脳症様の神経症状を呈した患児の MRS の定量解析から脳内 in vivo の GABA 高値が認められ(図 3)、その後の酵素・遺伝子解析で世界 2 家系目の GABA トランスアミナーゼ欠損症と診断できた²。脳内 GABA を上昇させないような抗てんかん薬の使用により患児の病態は安定した。

図 3

GABA Signal quantification by LCModel

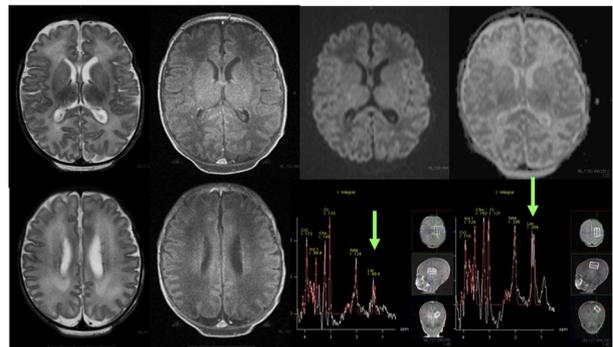


新生児発症メチルマロン酸血症

ケトアシドーシスと高アンモニア血症で急性脳症を発症した 2 例で、MRI での局所異常所見は明らかでないにもかかわらず、NAA 低下と著明な乳酸ピークの上昇が観察され(図 4)、in vivo の代謝障害が顕著であることがわかり、後にメチルマロン酸血症と診断された。

図 4

A neonate boy (day 12)
Acute encephalopathy from ketoacidosis, hyperammonemia



(文献)

1) Tachibana Y, Aida N et al

A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol.* 2012 ;42(3):380-2.

2) Tsuji M, Aida N, Obata T et al.

A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy.

J Inherit Metab Dis. 2010;33(1):85-90

D. 考察

MRI 所見がほぼ正常あるいは軽微な異常、非特異的な所見の症例でも、MRS を追加することにより *in vivo* の代謝異常が判明し診断、治療方針に寄与する症例が認められた。治療モニターとしても有用な可能性が示唆される。

来年度以降は、Cr 欠損症では当センターの4家系に加えて、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すとともに、他の知的障害を伴う神経代謝疾患の早期診断の MRS の有用性についても引き続き研究を進めていきたい。

F. 研究発表

1, 論文発表

1: Fujii Y, Aida N, Niwa T, Enokizono M, Nozawa K, Inoue T. A small pons as a characteristic finding in Down syndrome: A quantitative MRI study. *Brain Dev.* 2016 Nov 16. pii: S0387-7604(16)30185-1. doi: 10.1016/j.braindev.2016.10.016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27865668. 査読あり

2: Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Umeda M, Murata K, Heberlein K, Brown MA, Shimizu E, Tsuji H, Obata T. In vivo estimation of gamma-aminobutyric acid levels in the neonatal brain. *NMR Biomed.* 2017 Jan;30(1). doi:10.1002/nbm.3666. PubMed PMID: 27859844. 査読あり

3: Niwa T, Nozawa K, Aida N. Visualization of the airway in infants with MRI using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). *J Magn Reson Imaging.* 2016 Aug 4. doi:

10.1002/jmri.25420. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27490158 査読あり.

4: Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Tachibana Y, Endo M, Nozawa K, Shimizu E, Tsuji H, Obata T. Normal lactate concentration range in the neonatal brain. *Magn Reson Imaging.* 2016

Nov;34(9):1269-1273. doi: 10.1016/j.mri.2016.07.006. PubMed PMID: 27466138. 査読あり

5: Tsujimoto S, Yanagimachi M, Tanoshima R, Urayama KY, Tanaka F, Aida N, Goto H, Ito S. Influence of ADORA2A gene polymorphism on leukoencephalopathy risk in MTX-treated pediatric patients affected by hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Nov;63(11):1983-9. doi: 10.1002/pbc.26090. PubMed PMID: 27399166. 査読あり

6: Aida N, Niwa T, Fujii Y, Nozawa K, Enokizono M, Murata K, Obata T. Quiet T1-Weighted Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition for Assessing Myelination in the Pediatric Brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Aug;37(8):1528-34. doi: 10.3174/ajnr.A4747. PubMed PMID: 27056422. 査読あり

7: Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, Yoshitomi S, Shimono M, Aoki Y, Kato M, Aida N, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Osaka H, Saitsu H, Matsumoto N. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet.* 2016 Jul;61(7):653-61. doi: 10.1038/jhg.2016.27. PubMed PMID: 27030146. 査読あり

8: Niwa T, de Vries LS, Manten GT, Lequin M, Cuppen I, Shibasaki J, Aida N. Interhemispheric Lipoma, Callosal Anomaly, and Malformations of

Cortical Development: A Case Series. *Neuropediatrics*. 2016 Apr;47(2):115-8. doi: 10.1055/s-0035-1570752.

PubMed PMID: 26808679. 査読あり

9: Tomotaki S, Shibasaki J, Yunoki Y, Kishigami M, Imagawa T, Aida N, Toyoshima K, Itani Y.

Effectiveness of Corticosteroid Therapy for Acute Neurological Symptoms in Incontinentia Pigmenti.

Pediatr Neurol. 2016 Mar;56:55-8. doi:

10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.002. PubMed PMID: 26777982. 査読あり

10: 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;170A(2):322-8. doi: 10.1002/ajmg.a.37432.

Review. PubMed PMID: 26481852. 査読あり

2 . 学会発表

- 1) Noriko Aida, Jun Shibasaki, Moyoko Tomiyasu, Yuri Nishi, Naho Morisaki, Takeo Fujiwara, Katsuaki Toyoshima, Takayuki Obata Absolute metabolite concentration of Creatine in the deep gray matter measured using short echo ¹H-MRS predict long-term prognosis of neonatal

hypoxic-ischemic encephalopathy as

excellent as NAA concentration. 国際 MRI 学会 ISMRM2016 (Singapore 国際会議場, 2016/5/7-13)

- 2) Moyoko Tomiyasu, Noriko Aida, Jun Shibasaki, Katsutoshi Murata, Keith Heberlein, Mark A. Brown, Eiji Shimizu, Hiroshi Tsuji, Takayuki Obata Estimation of in vivo γ -aminobutyric acid (GABA) levels in the neonatal brain. 国際 MRI 学会 ISMRM2016 (Singapore 国際会議場, 2016/5/7-13)
- 3) 相田典子、富安もよこ、花川純子、野澤久美子、平山麻利子、藤井裕太、室谷浩二 メチルマロン酸血症新生児期の MRI, MRS 所見 第46回日本神経放射線学会 (東京、2017/2/17-19)

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。