

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

脳クレアチニ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：脳クレアチニ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 2014 年度から 2016 年度の 3 年間に 1594 症例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 939 症例であった。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、脳クレアチニン欠乏症が強く疑われる 3 症例（いずれも男児）が検出され、その後の生化学・遺伝子検査でいずれもクレアチン輸送体欠乏症と確定診断された。過去に報告された有病率と 3 年間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 0.47～5.48 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

脳クレアチニ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。

脳クレアチニ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ニ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

2014 年度から 2016 年度の 3 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含み脳クレアチニン欠乏症の可能性のある症例に対して、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) 2014 年度、2015 年度、2016 年度の 3 年間に当院に新規紹介受診した症例数はそれぞれ 602 症例、506 症例、486 症例 (合計 1594 症例) であった。

2) 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症例は、それぞれ 341 症例、309 症例、289 症例 (合計 939 症例) であった。

3) 上記の 939 症例のほぼ全例に対し原因検索のため脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査が実施され、3 症例 (いずれも男児) で脳クレアチン欠乏症が疑われた。

4) この 3 症例に対し、血液・尿生化学検査および遺伝子検査が実施され、いずれもクレアチン輸送体欠損症の診断が確定した。

5) 新規に診断が確定した 1 症例は、家族がクレアチン輸送体欠損症についての記事を雑誌で読み、これをきっかけに診断に至っている。

6) 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 939 症例のうち約半数が男児であるとした場合、「研究目的」内で示した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 0.47 ~ 5.48 人である。

#### D. 考察

2014 年度から 2016 年度の 3 年間に 3 症例の脳クレアチン欠乏症が診断された。このことから当院における脳クレアチン欠乏症の新規診断数は年間 1 人であり (実際には各年度にそれぞれ 1 人が診断されている) 当院での新規受診症例数から予想される新規診断数の範囲内にあることが示された。いずれの症例も MRS 検査における所見から本疾患が強く示唆されたことから、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。一方、今年度に新規

診断された症例は、雑誌記事をきっかけにクレアチン輸送体欠損症ではないかと家族が疑い、血液・尿生化学検査から本疾患が疑われ、MRS 検査の結果を加え、遺伝子診断に至っている。疾患概念が周知されることの重要性が示唆された。

#### 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、実施可能な医療機関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、疾患概念につき臨床現場および社会的な周知を進めていく予定である。

#### F. 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

1) 野田あず、古山晶子、阿部裕一、新保裕子、相田典子、後藤知英. 家族からの検査希望を契機に診断されたクレアチントランスポーター欠損症の 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会、千葉、2018 年 5 月 31 日 ~ 6 月 1 日 (演題採択済み、発表予定).

#### G. 知的所有権の取得状況

なし