

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

クレアチントランスポーター欠損症の診断・治療効果評価方法の  
開発に関する研究

研究分担者 露崎 悠 神奈川県立こども医療センター神経内科 医長

研究要旨：脳クレアチン欠乏症は治療の可能性のある知的障がいのひとつであり、海外の報告では遺伝性知的障がいの中で脆弱 X 症候群やダウン症候群に次いで頻度が高いと考えられている。しかしながら、その認知度の低さのため国内での確定診断例は 10 名に満たない。潜在的には未診断の症例が多く存在すると考えられる。本研究班では診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成し、近い将来の治療のための基盤整備を行うことを目的としている。本年度はその整備のための診断基準の作成のため、国内外の文献の精査と臨床家向けのハンドブックの作成、また自験例の検討を行った。

A. 研究目的

脳クレアチン欠乏症候群 (CCDSs: cerebral creatine deficiency syndromes) は先天代謝性疾患のひとつであり、先天的なクレアチン生合成系の酵素欠損あるいは輸送体の欠損により、脳内でエネルギー貯蔵体として働くクレアチンが欠乏する 3 つの疾患の総称である。脳内クレアチンの欠乏は知的障がい、言語発達遅滞、てんかんを引き起こすことが知られており、特にクレアチン輸送体 (SLC6A8) 欠損症は遺伝性知的障がいの中で、比較的頻度が高いと考えられている。CCDSs の特徴はその代謝経路から治療法のある知的障がいという点であるが、現在国内での診断例は 10 例に満たない。

クレアチン輸送体 (SLC6A8) 欠損症の臨床症状は非特異的であり、その診断は難しい。MR spectroscopy が診断に有用であるが、MRI 検査実施時に通常ルーチンで実施されない検査であり、クレアチン輸送体欠損症を疑い、MR spectroscopy を実施する契機となりうる徴候を特定するため、当院の通院中のクレアチントランスポーター欠損症症例について診療録・MRI 画像を後方視的に検討した。

また、本研究班では、クレアチン輸送体欠損症、および他の 2 つの CCDSs (アルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素 (AGAT) 欠損症、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素 (GAMT) 欠損症) の日本における診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成して臨床家に CCDSs の存在を周知すること、および症例登録と近い将

来の治療のための基盤整備を目的としている。平成 28 年度はそのはじめとして、臨床家向けのハンドブックの作成を行った。

B. 研究方法

PubMed, Google Scholar, 医中誌等を用いてクレアチン輸送体欠損症について、CCDSs の診断における MR spectroscopy の有用性について、検索し、得られた情報から、臨床家にわかりやすい形で提示した。

また、当院の通院中のクレアチン輸送体欠損症について 5 家系 7 例の患者・保因者について診療録・MRI 画像を後方視的に検討した。

C. 研究結果

クレアチン輸送体欠損症の特徴について、ハンドブックに提示した。CCDSs で低下する脳内のクレアチン量を MR spectroscopy により測定できる。症例波形と対照波形と比較し、ハンドブックに提示した。

当院クレアチン輸送体欠損症の検討では、1 例の保因者を除く、6 例中 3 例で低身長を認めた。隣接遺伝子も欠損していた患者男児 1 例は重度知的障害であり、他の患者男児 4 例は中度知的障害、1 例は軽度であった。5 例で表出性優位の言語発達障害を認めた。患者男児 6 例中 4 例で睡眠障害を認めた。脳 MRI の特徴として、患者男児 6 例中 5 例で薄い脳梁形態を認めた。血液検査の特徴として、患者男児 6 例で血清クレアチニン値

は低値～正常下限であった。保因者女性では身体的特徴や脳 MRI での異常を認めなかった。全例で低身長に関する内分泌的検査は実施されていない。

#### D. 考察

知的障害患者に対し、MR spectroscopy を実施すれば、容易に CCDs を診断できる。クレアチン輸送体欠損症に関しては、脳 MRI で脳梁が薄い・血清クレアチニン低値・低身長などの特徴が診断の手がかりとなるかもしれない。知的障害にこれらの所見を合併している症例に MR spectroscopy を実施することにより、クレアチン輸送体欠損症の未診断例を診断していける可能性がある。

#### E. 結論

クレアチン輸送体欠損症と CCDs の診断における MR spectroscopy の有用性について情報を収集しハンドブックを作成し、患者・家族にもお渡した。

当院でのクレアチン輸送体欠損症症例の身体的特徴・脳 MRI について検討した。今後、低身長の症例に内分泌的検査を検討していく。

今後症例を積み重ねて、さらなる検討をしていく必要がある。

#### F. 健康危険情報（分担研究のため該当せず）

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし
3. 研究会発表なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし