

201128215A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群の実態と  
診断治療指針に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小国 弘量

平成 24 (2012) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT1DS)の実態と

診断治療指針に関する研究 ..... 1

研究代表者 小国弘量

(資料) 実態調査一次アンケート調査用紙

実態調査二次アンケート調査用紙

### II. 分担研究報告

1. GLUT1DS 患者のてんかん発作分析研究 ..... 9

柳原恵子

2. GLUT1DS 患者の臨床所見研究 ..... 14

下野九里子

3. GLUT1DS 患者の神経画像所見研究 ..... 16

夏目 淳

4. GLUT1DS 患者の検査所見と抗てんかん薬治療分析研究 ..... 19

伊藤 康

5. 遺伝子診断と生化学的診断法の分析研究 ..... 24

高橋 悟

6. ケトン食治療の実態調査研究 ..... 27

藤井達哉

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 49

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 51

# I. 総括研究報告

グルコーストランスポーター1欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究

主任研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、慢性の脳神経糖欠乏状態が持続することによりてんかん発作や神経・精神的退行が進行していくが、ケトン食治療により治療可能な疾患と考えられている。本研究班の全国実態調査において国内で57例の確定あるいは疑い例を確認した。確定例では全例 SLC2A1 (GLUT1) 遺伝子のヘテロ接合性の変異あるいは赤血球 3-O- methyl-D-glucose 取り込み試験の低下を認めた。57例中33例の臨床所見の詳細を分析し、乳児期の初発症状として発作性異常眼球運動、無呼吸発作、(ミオクロニーを含む)けいれん発作が重要であり、その後、様々なてんかん発作(学童期より欠神発作が増加)、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの神経学的異常を呈した。症状は、空腹時や食前に悪化し、食後に改善する特徴があった。髄液糖低値(髄液糖/血糖<0.45)が特徴であった。他の合併症として小頭症、低身長、精神遅滞、周期性嘔吐症や発作性不随意運動を呈した。GLUT1DS患者の臨床症状は多彩であり、必ずしも難治性てんかんのみが主体ではなかった。33例全例でケトン食療法が行われ有意な改善が得られた。早期治療により慢性の脳神経糖欠乏による後遺症が予防あるいは軽減される事実が明らかになったので、今後、乳児期よりの早期診断体制の整備、早期治療を普及させることが最重要事項と考えられた。

分担研究者

伊藤康 東京女子医科大学小児科 講師  
高橋悟 旭川医科大学小児科 講師  
夏目淳 名古屋大学小児科準教授  
柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科、同免疫研究所兼任臨床研究員  
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究所 助教  
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病院長

研究協力者

石原尚子 名古屋大学小児科 助教  
加藤郁子 東京女子医科大学小児科非常勤講師

(Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: 以下 GLUT1DS と略す) は抗てんかん薬に対しては治療抵抗性であるが、グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給するケトン食療法(ケトン指数 3:1~4:1)が有効かつ原因療法となり、早期に治療開始できれば患者の発作予後、知的予後を大きく改善できる可能性がある。早期治療により慢性の脳神経糖欠乏状態による後遺症が予防されることが理解されれば、乳児期よりの早期診断体制の整備、早期治療が普及し、将来的に生活の自立と就労が可能となり、患児の生涯にわたる医療と福祉に要する社会経済学的負担が軽減する。そのため日本人における本症の診断、治療指針を作成する必要がある。

## B.対象と方法

対象は、全国で現在診断、加療されている GLUT1DS 確定例、疑い例（髄液糖低下あるも遺伝子診断、赤血球酵素診断されていない例）。まず、全国患者数実態調査の一環として全国の主要な小児神経科標榜施設、大学病院、小児病院、国立療養所等に勤務する小児神経学会専門医に一次アンケート状を送付し、GLUT1DS 確定例、疑い例の患者数の実態を調査した。一次アンケート回収後に当該患者を診療しており二次アンケートに協力可能と返答のあった医師に二次アンケート調査を送付した。二次アンケート調査項目は、てんかん発症年齢、発作型、発作頻度、脳波所見、食事と発作との関連、食習慣、MRI、SPECT、PET、発達評価、治療内容、発作頻度、発達状況である。本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。主任研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、分担研究者の所属する各施設の倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：2304）。

## C.研究結果

### (1) 一次アンケート調査結果

GLUT1DS 患者の全国患者数の実態調査のため一次アンケート調査を行った。対象は小児神経学会専門医 1018 名で、GLUT1DS 確定例あるいは疑い例について葉書での解答調査を行った。最終的に 1004 名中、499 名から回答が得られたが解答形式の不備などから有効回答は 495 名（49.3%）であった。内容として GLUT1DS 診療経験ありが 28 名（患者合計 57 例）、GLUT1DS 経験なしが 467 名であった。

### (2) 二次アンケート調査結果

第二次調査承諾は 28 名全員で得られ、12 月 17 日現在 12 名から 33 例（男児 15 例：女児 18 例）の第二次調査票が回収可能であった。患者年齢は 3 歳から 35 歳で、20 歳以上も 4 例含まれており神経内科領域にも本症候群患者が多く存在す

るのではないかと推測された。

### (GLUT1DS 患者のてんかん発作分析：分担；柳原)

詳細が判明した 27 例の研究時年齢は 3～35 歳で平均 13.5 歳であった。GLUT1DS 発症年齢は 0～生後 48 ヶ月で平均 9.4 ヶ月であった。診断時年齢は、生後 1～33 歳で平均 8.4 歳であった。性別は男 15 例(45%)、女 18 例(55%)であった。それぞれ発症年齢は 9.1 ヶ月と 9.6 ヶ月で差は認めなかった。出生時週数は 33 週から 40 週で平均 38.5 週であり、平均体重は 2940g であった。18 例で出生時頭囲が記載されその平均は 32.8cm であった。初発症状はてんかん（けいれん）発作が最も多く 17 例、次いで異常眼球運動が 7 例、無呼吸発作が 4 例、発達の遅れが 2 例、空腹時ふらつきが 1 例、不明が 2 人であった。また経過中に異常眼球運動が認められた症例は 12 例で確認された。その内訳はオプソクローヌスが最も多く 6 例で、その他は眼脈と記載されていた。その平均発症年齢は生後 6.1 ヶ月と早かった。無呼吸発作は 5 例に記載されていた。経過中に何らかのてんかん発作があったものは 32 例(97%)に達した。乳児期に認められた発作型(n=19)はミオクロニーが 2 例、失立が 3 例、部分発作が 6 例、全般性けいれんが 10 例、欠神が 2 例、熱性けいれんが 1 例であった。幼児期(n=26)では ミオクロニーが 2 例、失立が 5 例、部分発作が 7 例、全身けいれんが 9 例、欠神が 6 例、熱性けいれんが 2 例、嘔吐発作が 2 例であった。学童期(n=15)では失立が 4 例、部分発作と全身けいれんが 4 例ずつ、欠神が 7 例、熱性けいれんと嘔吐発作が 1 例ずつであった。思春期以降でも欠神発作が最も多く 4 例であった。発作型がビデオ脳波で確認されたものは 6 例で内訳は欠神発作 5 例で脱力が 1 例であった。てんかん発作型診断に関しては、施設間のばらつきが多く、その理由の一つとしては問診のみに頼らざる終えないことが一つであった。

### (GLUT1DS 患者の臨床所見分析：分担；下野)

33 例の神経学的所見の分析を行ない次の結果を

得た。

#### 1) 運動面の発達・症状について

筋緊張低下は 54.5%、小脳失調は 90.9%の症例で認めた。痙性麻痺は 57.5%の症例で認め、両麻痺/対麻痺/四肢麻痺の順に多かった。ジストニアは 45.5%、その他の不随意運動は 6.1%に認めた。構音障害は 63.6%、感覚障害は 18.2%の症例に存在したが、嚥下障害や脳幹障害は認めなかった。

#### 2) 認知障害について

何らかの認知障害は 100%に認め、軽度から重度の障害と様々であった。学習障害や、ADHD は 24.2%、24.2%に認めているが、自閉性障害は少なかった。比較的社会性のある、親しみやすい性格傾向を有していた。

#### 3) てんかん以外の発作性症状

発作性運動失調は 30.3%、発作性催眠・傾眠は 39.4%、発作性運動麻痺は 33.3%に認めた。その他発作性頭痛 (6.1%)、周期性の発作性嘔吐症状 (42.4%)を認めているが、発作性精神錯乱や睡眠障害は認めなかった。その他の症状として後天性小頭症は 30.3%、低身長は 39.4%に認めていた。

#### 4) 症状増悪因子

症状を増悪させる因子としては空腹・運動・発熱・疲労の順に多く、その他、温度差や入浴、薬剤性の因子があげられた。意外と飲食物による増悪は報告がなかった。

#### 5) 症状改善因子

症状改善因子としては食事・睡眠・安静の順に多く、年齢があがるにつれて改善した症例やブドウ糖点滴による改善をあげていた症例もある。

本結果を総合すると、乳児期から幼児期にかけててんかんおよび周期性嘔吐症を発症した患者、発達遅滞・筋緊張低下・筋緊張低下・痙性麻痺・不随意運動を呈する患者、症状が運動や食事によって変化する患者に関して GLUT1DS を疑う必要がある。

#### (GLUT1DS 患者の神経画像所見分析：分担；夏目)

33 例中頭部 CT が施行されたのは 14 例のみでそ

のうち 1 例で軽度の大脳、小脳の萎縮がみられた。頭部 MRI は 30 例で施行され、そのうち 12 例で異常が見られた。大脳萎縮や脳室拡大は 6 例にみられ、髄鞘化遅延や皮質下白質の T2 強調、FLAIR 像における高信号が 7 例にみられた。髄鞘化遅延や皮質下白質の高信号がみられたのは 8 歳以下の患者であった。脳血流 SPECT は 8/16 例に異常が認められた。FDG-PET は 16 例で施行され、そのうち 15 例で異常が指摘された。大脳皮質の糖取込み低下はさまざまな部位でみられ、他のてんかん患者のそれと鑑別するのは困難であった。基底核の糖取込みの相対的上昇が 9 例、視床の取り込み低下が 4 例にみられた。本結果を総合すると乳幼児期の MRI T2 強調像における髄鞘化遅延、皮質下白質の高信号、FDG-PET における基底核の相対的集積亢進と視床の低下は GLUT1-DS を診断するのに有用であり、診断の指針に加えるべき所見と考えられた。

#### (GLUT1DS 患者の検査所見と抗てんかん薬治療分析：分担；伊藤)

GLUT1 DS 33 例の検査所見と抗てんかん薬治療についてまとめた。髄液糖平均値は 32.4 mg/dl (26~42mg/dl)、髄液/血液 (C/B) 糖比の平均値は 0.36 (0.28~0.48) であり、診断のためのカットオフ値として、髄液糖 < 40 mg/dl、C/B 糖比 < 0.45 は妥当と考える。発作間欠期脳波では、背景脳波の徐波化を 21/33 例 (64%) に認め、食事 (15 例) あるいはグルコース静注 (2 例) により改善した。またてんかん性異常波については乳児期 5/33 例 (15%)、幼児期 15/33 例 (45%)、学童期 20/30 例 (67%) であった。幼児期、学童期の焦点性異常波は前頭部に多かった。また 2.5-4Hz 全般性棘徐波は幼児期 53%、学童期 50%、思春期では 86% に確認された。血液・尿検査は本症では異常なく、ABR 異常は数例で報告された。治療は、抗てんかん薬 20/30 例 (67%) に対し、ケトン食療法は 26/33 例 (88%) に有効であった。抗てんかん薬は発作型により選択するケースが多いので VPA、CLB、CBZ、CZP の選択が多い。年長例では欠神発作が多く、

VPA、CZP が有効であった。PB は無効であることが多い。最終的な内服状況は無投薬 15%、単剤内服 (VPA、CZP、CBZ) 55%、多剤併用が 21% であった。

以上より本症は治療により予後が改善する可能性があるため、早期診断・治療することが重要である。食後の脳波所見の改善は本症の早期発見に有用で診断基準に加えることを検討すべきであると考えた。

#### (遺伝子診断と生化学的診断法の分析；高橋)

33 例の遺伝子診断結果について検査中である 5 名を除く 28 例中、23 例 (82%) で SLC2A1 遺伝子の病的変異が同定されていた。同定された遺伝子変異には、ミスセンス変異 (8 例)、ナンセンス変異 (6 例)、フレームシフト変異 (6 例)、スプライシング部位変異 (2 例)、エクソン単位での欠失 (1 例) が含まれた。R330X 変異と R333W 変異は血族関係のない複数の家系で検出されており、変異の好発部位であると考えられた。家族例は 2 家系で同定されたが (p.S324L、p.M344T)、同じ変異を有する患者でも臨床的重症度は異なり、遺伝子型から臨床症状を推測することは困難であることを裏付けている。赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み能の低下を示さない症例にも GLUT1 遺伝子変異が同定されており、本症の診断には遺伝子診断が有用であることが確認された。しかし、臨床的に GLUT1DS と診断された 33 名のうち 5 名 (18%) で GLUT1 遺伝子変異が同定されていない。GLUT1 遺伝子に変異が同定されない場合でも GLUT1DS を否定することができないことが明らかとなった。GLUT1 遺伝子の発現に関わるプロモーター領域や糖取り込みに関わる他の遺伝子の変異の可能性も考えられる。

#### (ケトン食治療の実態調査：分担；藤井)

本研究ではケトン食を行った診断確定例 25 例におけるケトン食の効果を集計した。ケトン食の内容は修正アトキンズ 14 例、4:1 ケトン食 0 例、3:1

ケトン食 2 例、2:1 ケトン食 2 例、1.5:1 ケトン食 3 例、MCT 2:1 は 3 例であった。治療期間 1~84 ヶ月中央値 38 ヶ月でその効果は、著効 12 例 (50%)、有効 9 例 (37.5%)、やや有効 3 例 (12.5%) であった。無効例はなかった。血清 3-hydroxybutyrate 濃度は 23 例で 0.23mM~4.1mM で平均 2.4mM であった。効果との相関を見ると 2.5mM 以上では全例が有効ないし著効であった。てんかん発作は記載のあった 20 例中発作消失が 7 例 (35%)、75%以上消失が 7 例 (35%)、50~75%消失が 3 例 (15%)、50~25%消失が 2 例 (10%) であり、85%で発作が半分以下になった。脳波も記載のあった 20 例中 16 例で何らかの改善を認めた。空腹時の症状増悪があった 19 例中 10 例 (53%) は増悪消失、8 例 (42%) が改善、1 例のみ改善が認められなかった。てんかん発作以外の改善で最も多かったのは運動失調で 16 例 (64%) に認められた。副作用の有無の記載があった 21 例中 15 例 (71%) は副作用なく、2 例に尿酸上昇、2 例が中性脂肪上昇、1 例が肥満をきたした。GLUT1DS に対するケトン食療法の有効性が示された。以上より GLUT1DS の診断が臨床的に疑われた時点で確定診断を待つことなく早急にケトン食療法を開始し、血中の 3-hydroxybutyrate 濃度を少なくとも 2.5 mM 以上に保つことが望ましいと考えられた。

#### D. 考察

GLUT1DS は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991 年に De Vivo らにより初めて報告された。乳児期早期に発作性異常眼球運動、てんかん発作で発症し、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの神経学的症状を合併するとされる。中でもてんかん発作は、難治性とされていた。経過とともに慢性の脳神経糖欠乏状態のため徐々に神経・精神退行が進行していくものと考えられる。本症はケトン食療法により、神経細胞のエネルギー供給物質をグルコースからケトン体に代用させること

ができ、本治療法によりてんかん発作や神経・精神症状が改善すると考えられており、診断がつきしだいケトン食療法が行われているのが現状である。本邦においては 2004 年に最初の本症確定診断例が報告されて以来、徐々に症例数が増加している。今回の全国調査で、GLUT1DS 確定例、疑い例を合わせて 57 例確認でき、33 例において詳細な臨床分析を施行できた。難治性てんかん患者数が推定 2 万人以上存在するとされる日本の現状から考えると、患者数は 100 例単位を超える可能性もある。

GLUT1DS に関しては早期診断にいたれば、早期よりケトン食療法を開始でき、脳神経糖欠乏状態を是正することが可能である。現在、乳児期においてはケトン乳（明治乳業：ケトンフォーミュラ）が開発されており、乳児期早期より治療が可能である。本研究の目的は GLUT1DS の早期診断指針と早期のケトン食治療開始指針を作成することである。

今回の詳細な臨床検査分析より本症は、乳児 > 幼児期に発症し、初発症状としては異常眼球運動発作、無呼吸発作、けいれん発作が先行し、合併てんかん発作型は、全般性強直間代、ミオクロニー、欠伸、脱力、部分発作と多彩であった。また神経学的所見も重要であり程度の差はあれ高率に筋緊張低下、小脳失調、ジストニー肢位、軽度の痙性や構音障害を呈することがわかった。早期診断を考慮すると発症当初でこのような発作性症状と軽度の発達、神経症状を見た場合はまず本症も鑑別診断にいれ髄液検査をすることが重要と考えられた（図 1）。本症は経過とともに発作性症状のみでなく失調、不随意運動など空腹時に憎悪する神経学的異常も顕著となっていく傾向がみられたが発症早期の場合には必ずしも明らかではない可能性がある。当初注目された難治性てんかんの原因としての本症の役割は大きくないのではないかと考察された。33 例の分析結果ではてんかん発作は治療抵抗性ではあるが発作頻度は多くなく患者の QOL を著しく損なう難治性てんかんというイメージは少ない。むしろ多くの例でてんかん発作

を伴ない多彩な神経症状が徐々に明らかになっていくという特徴があった。ただし一部の例ではてんかん発作の合併はなくむしろ発達障害や学習障害が中心となる軽症例も存在した。今後症例数が蓄積すると GLUT1DS の多様な臨床症状がさらに明らかになる可能性がありうる。また臨床症状と遺伝子変異という関係からは Phenotype と Genotype の関連性がなかった点は欧米での報告と一致する。遺伝子変異と臨床所見の関連については今後動物モデルなどの知見を必要とする。治療法として本邦においてはより食べやすい修正アトキンス変法が最も使用され、有効性も高かった。特に抗てんかん薬よりも明らかに有効性が高く家族の満足度も高かった。ケトン食療法を早期に開始した場合、さらに予後の改善が得られるか今後の研究を待たれるが、早期の治療のためには早期診断が肝要であり、今回の早期診断指針の普及とさらなる改良が待たれる。

## E. 結論

GLUT1DS は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる治療可能な代謝性脳症である。本研究班の全国実態調査では 57 例の確定あるいは疑い例を確認しえた。その初発臨床症状や臨床経過は多様であったが、乳児期より初発する例が多かった。症状は、空腹時、食前に悪化し、食後に改善する特徴があり、髄液糖低値（髄液糖/血糖 < 0.45）が特徴であった。ケトン食療法が行われている例では全例有意な改善が得られた。診断と治療の指針が出されることにより、適切な早期治療法の介入が促進され、重篤な発達障害に至る小児が減少する可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

(1) Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for GLUT1 deficiency syndrome. Dev Med Child Neurol. 2011;53:658-63.



2) 伊藤 進、小国 弘量. 小児難治性てんかんに対するケトン食療法―「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ。

*Brain Nerve* 2011;63:393-400.

(3) Sakauchi M, Oguni H, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multi-institutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52:1144-9

(4) Otsuka M, Oguni H, Liang JS, Ikeda H, Imai K, Hirasawa K, Imai K, Tachikawa E, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome--result of Japanese cohort study. *Epilepsia*. 2010;51(12):2449-52.

(5) Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Atypical benign partial epilepsy recognition can prevent pseudocatastrophy *Pediatr Neurol*. 2010;43(6):411-9.

(6) Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, Hoshida T, Osaka H, Nakasu S, Akasaka N, Sugai K, Miyamoto A, Takahashi S, Suzuki M, Ohmori I, Nabatame S, Osawa M. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev*. 2010;32:445-53.

(7) Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. Neurobehavioral abnormalities may correlate with increased seizure burden in children with Panayiotopoulos Syndrome. *Pediatric Neurol* 2009;40:443-448.

(8) Hirano Y, Oguni H, Osawa M. Epileptic negative drop attacks in atypical benign partial epilepsy: a neurophysiological study. *Epileptic Disord* 2009; 11: 1-5

(9) Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. Differentiation of myoclonic seizures in epileptic syndromes: A video-polygraphic study of 26 patients. *Epilepsia*. 2009; 50:1525-35.

## 2.学会発表

(1) Oguni H<sup>1</sup>, Ohtsuki T<sup>2</sup>, Kobayashi K<sup>3</sup>, Inoue Y<sup>4</sup>, Watanabe E<sup>5</sup>, Sugai K<sup>6</sup>, Takahashi A<sup>2</sup>, Hirose S<sup>7</sup>, Kameyama S<sup>8</sup>, Yamamoto H<sup>9</sup>, Baba K<sup>10</sup>, Baba H<sup>11</sup>, Hong S-C<sup>12</sup>, Kim H-D<sup>13</sup>, Luan G<sup>14</sup>, Won T-T<sup>15</sup>, Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group  
Clinical analysis of children with catastrophic epilepsy registered in the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group  
29<sup>th</sup> International Epilepsy Congress, Rome Italy, Sept 2011.

(2) Oguni H, Oguni M, Ito S, Ito Y, Osawa M.  
Re-evaluation of Ketogenic Diet Therapy for Refractory Epilepsy in Childhood- Tokyo Women's Medical University's experience over 40 years -  
Asia Oceania Epilepsy Congress, Melbourne Australia Oct. 20, 2010

## H.知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

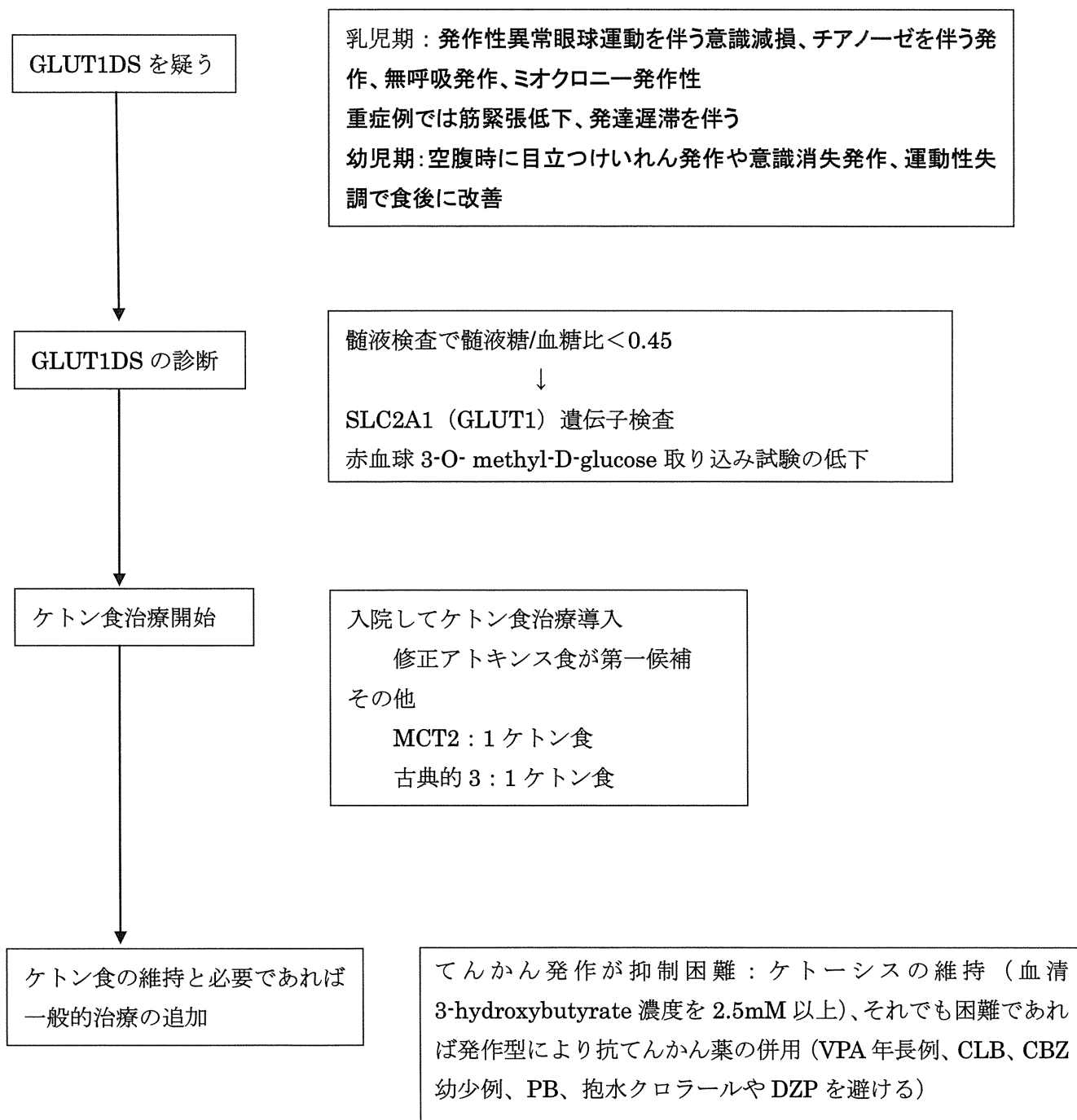
### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図1 グルコーストランスポーター1欠損症候群（GLUT1DS）の診断・治療手順案



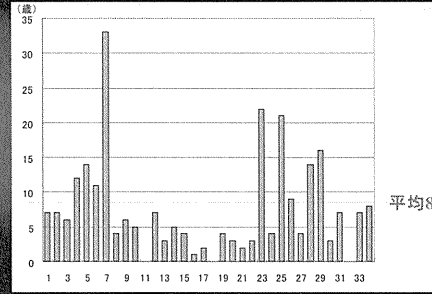
## II. 分 担 研 究 報 告

# Glut-1異常症における 臨床症状の検討 (性別～てんかん発作)

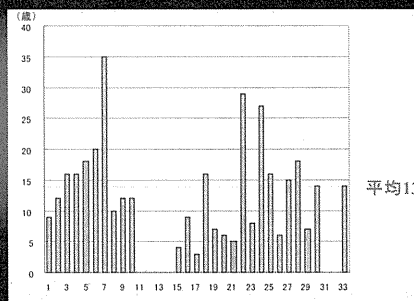
大阪府立母子保健総合医療センター

柳原恵子

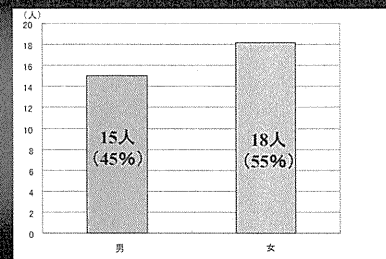
### 診断時年齢(n=30)



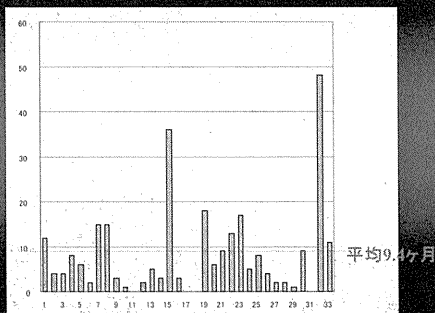
### 現在の年齢(n=27)



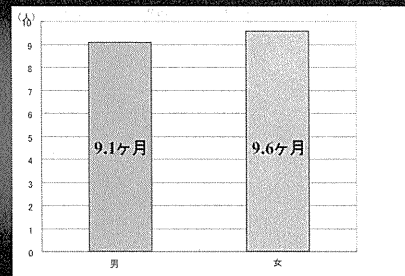
### 性別 (n=33)

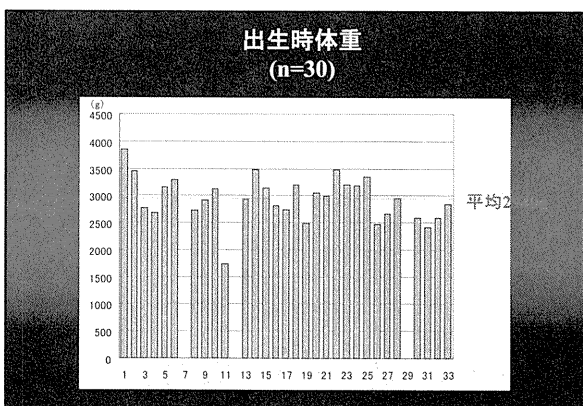
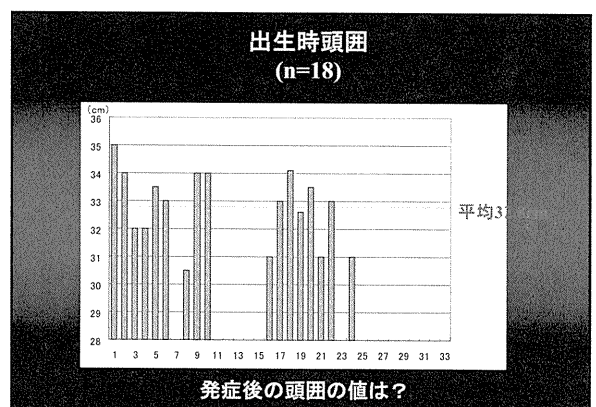
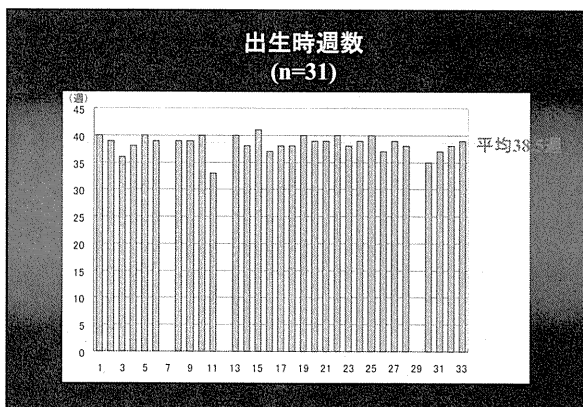
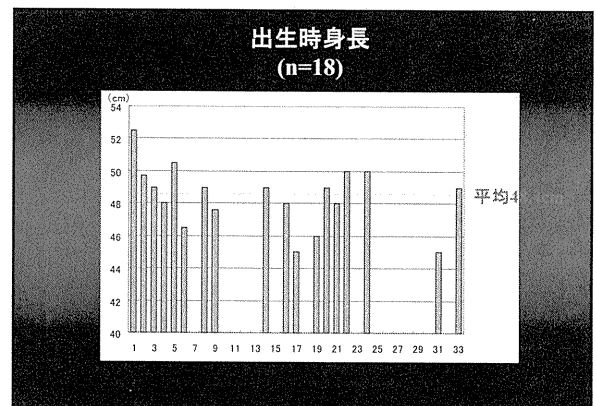
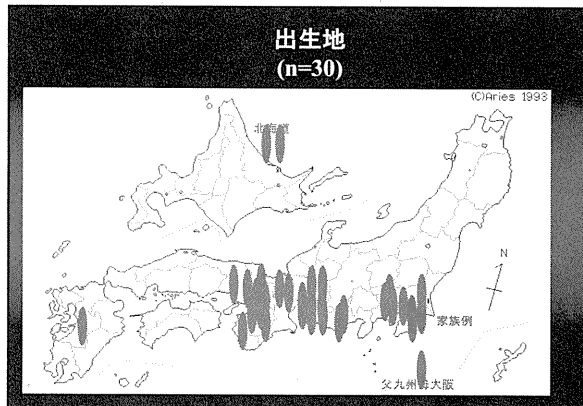


### 発症時年齢(n=29)



### 性別にみた発症年齢 (n=29)

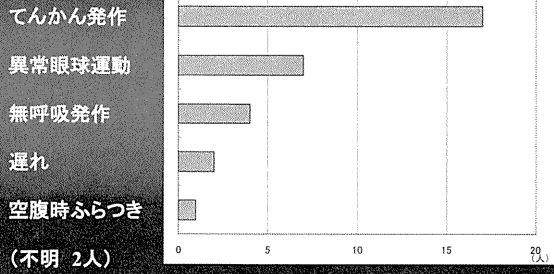




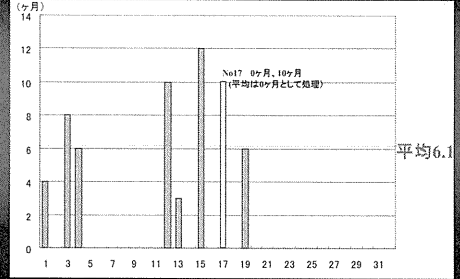
### 初発症状

33人のうちの14人は、初発症状の欄に異なる年齢で複数の症状の記載があり、初発症状としての記載で問題ないかどうか？年齢がもっとも低いものを初発症状としてひろってよいか？また別の欄に書いてある場合もひろってよいか？

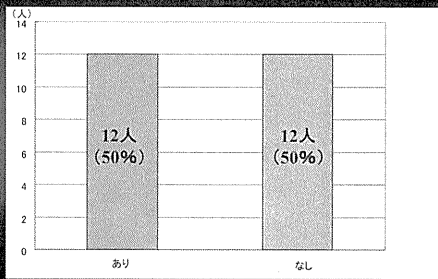
### 初発症状



### 異常眼球運動の発症年齢 (n=8)

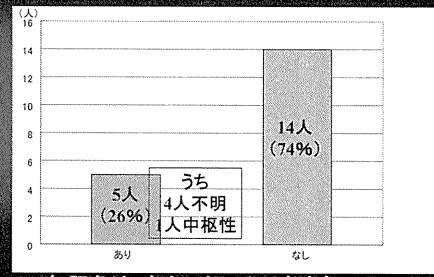


### 異常眼球運動 (記載があったのは24人)



無記名は、なかったのかそれとも不明？

### 無呼吸発作 (記載があったのは19人)

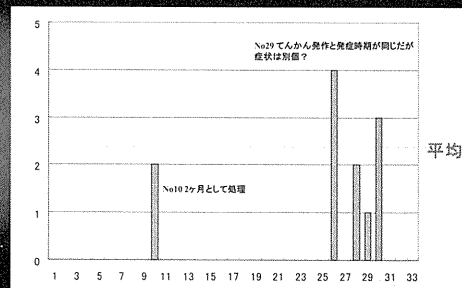


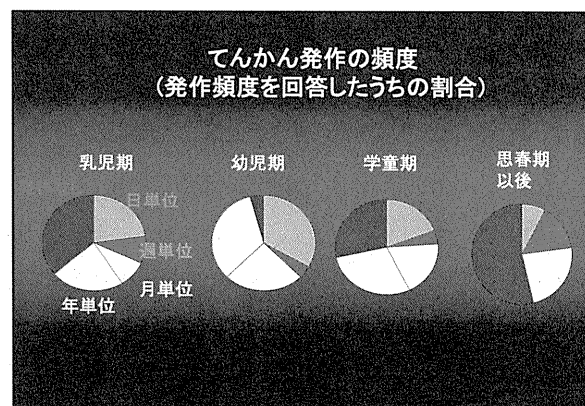
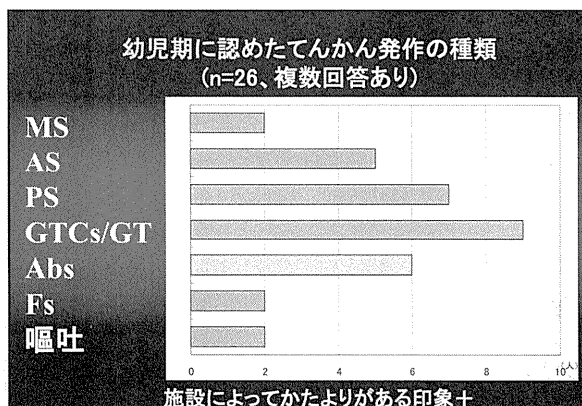
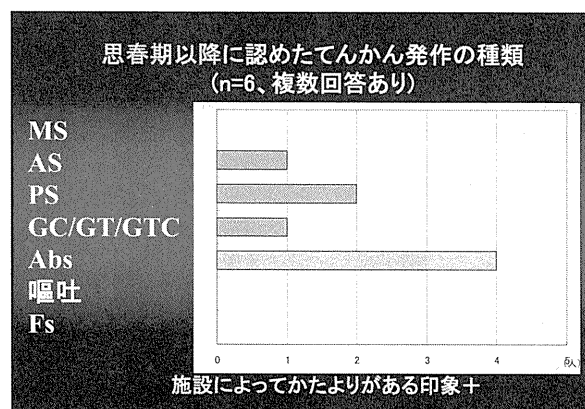
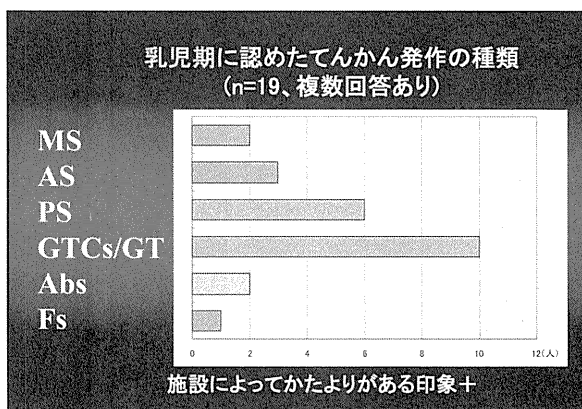
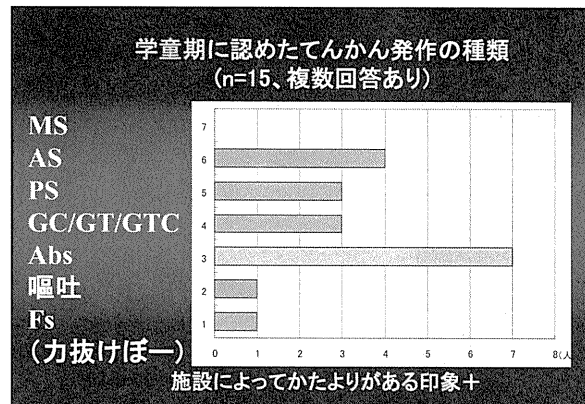
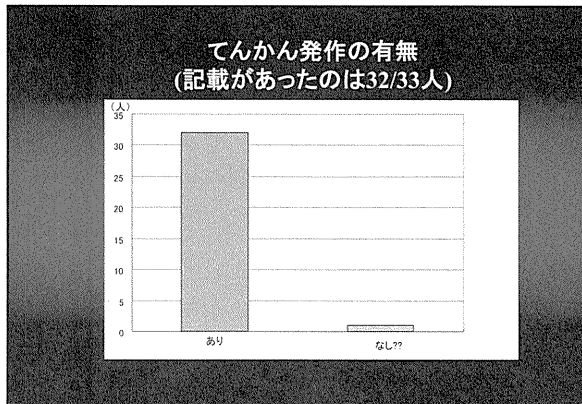
無記名は、なかったのかそれとも不明？

### 異常眼球運動の症状 (n=12)

- ・回転性
  - ・水平or回転性
  - ・オブスクローヌス
  - ・オブスクローヌス
  - ・オブスクローヌス
  - ・オブスクローヌス
  - ・オブスクローヌス
  - ・発作性nystagmus
  - ・眼振が突然おこり目が合わなくなる (人ごみの中に入ったときに)
  - ・けいれん
  - ・あり
  - ・オブスクローヌス
- 症状再確認 / 用語の統一が必要と思われる

### 無呼吸発作の発症年齢 (n=5)

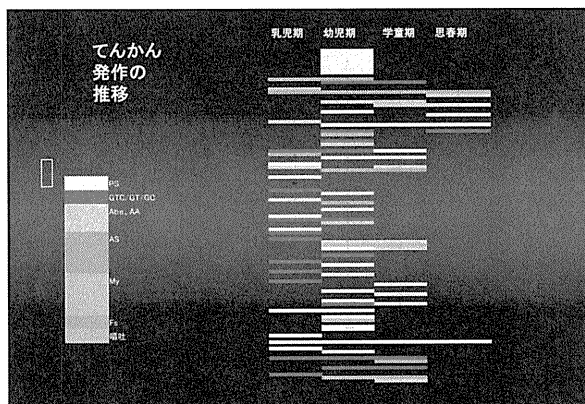




## ポリグラフでの発作確認

6例のみ(欠神発作が多い)

- ・AS/Ab
- ・Ab
- ・Ab
- ・AA
- ・AA
- ・AS/GTs



## 再確認が必要と思われた部分

- 1) 診断時(あるいは経過中の)頭図が必要では？
- 2) 「初発症状」の定義がわかりにくい  
初発症状に多くの症状が上がっていて、  
それぞれの発症年齢が異なる患者が多い  
発症年齢の記載がない場合もある
- 3) 異常眼球運動  
初発症状にしか記載する部分がないのが問題？  
施設間のばらつき大、用語の再確認・統一が必要
- 4) 無呼吸発作  
てんかん発作の症状の一部なのかどうか？
- 5) てんかん発作の種類は施設間のばらつきが大きい
- 6) (全体を通して) 記載がないのが、症状がない  
ことなのか不明なのかかわかりづらい



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

グルコーストランスポーター1欠損症候群の実態と診療指針に関する研究  
—全国疫学調査のまとめ—

研究分担者 下野 九理子 大阪大学医学部小児科

研究要旨 グルコーストランスポーター1欠損症候群(Glut1DS)研究グループにおいて2011年9月に全国調査の一次アンケートを実施、Glut1DS診療経験ありと回答された施設に同10～12月に二次アンケート調査を行った。二次アンケートで回答を得た33例のGlut1DS患者について臨床分析、診断指針の作成を行った。臨床症状のうち、てんかん以外の神経学的症状に関して、筋緊張低下は54.5%であり、小脳失調は90.9%で認めた。痙性麻痺は57.5%で認めた。ジストニアは45.5%、構音障害は63.6%に認めた。認知障害は100%に認め、軽度から重度の障害が多かった。発作性症状として発作性運動失調、発作性催眠・傾眠、発作性運動麻痺、発作性嘔吐を認めた。症状を増悪させる因子としては空腹・運動・発熱・疲労であり、症状改善因子としては食事・睡眠・安静であった。本結果を総合すると1)乳児期から幼児期にかけててんかんおよび周期性嘔吐症を発症した患者、2)発達遅滞・筋緊張低下・筋緊張低下・痙性麻痺・不随意運動を呈する患者、3)症状が運動や食事によって変化する患者に関してGlut1DSを疑い、髄液検査・遺伝子検査などの検査を行う必要があると考える。

A. 研究目的

全国調査で登録されたGlut1DS患者についてその臨床的特徴を明らかにし、発症早期にその診断、治療方針がたてられるよう診療ガイドラインを作成する。

B. 対象と方法

2011年9月に全国の小児神経学会専門医に一次アンケート調査を行い、Glut1DS診療経験のあると回答された施設に対し同10-12月に二次アンケートを実施した。事務局に登録された57例中、二次アンケートで回収できた33例のGlut1DS患者を対象とした。症例は遺伝子診断または赤血球3-OMG取り込み試験で低値を示した症例を確定診断例とし、症状から疑った症例を疑い例とした。登録記録より、神経学的症状、精神運動発達について検討した。これらの結果から早期診断にあたり鑑別に要する要因を分析して診断指針の作成を行った。

C. 結果

てんかん以外の神経症状について

筋緊張低下は54.5%であり、小脳失調は90.9%で認めた。痙性麻痺は57.5%で認め、両麻痺/対麻痺/四肢麻痺の順が多かった。ジストニアは45.5%、その他の不随意運動は6.1%に認めた。構音障害は63.6%、感覚障害は18.2%に認めたが、嚥下障害や脳幹障害は認めなかった。認知障害は100%に認め、学習障害や、ADHDは24.2%、24.2%に認めているが、自閉性障害は少なかった。発作性運動失調は30.3%、発作性催眠・傾眠は39.4%、発作性運動麻痺は33.3%に認めた。その他発作性頭痛(6.1%)、発作性嘔吐

(42.4%)を認めているが、発作性精神錯乱や睡眠障害は認めなかった。その他の症状として後天性小頭症は30.3%、低身長は39.4%に認めていた。

症状増悪因子

症状を増悪させる因子としては空腹・運動・発熱・疲労の順に多く、その他、温度差や入浴、薬剤性の因子があげられた。

症状改善因子

症状改善因子としては食事・睡眠・安静の順に多く、年齢があがるにつれて改善した症例やブドウ糖点滴による改善をあげていた症例もあった。

D. 考察

Glut1DSは1991年にDe Vivoらによって発見されたGlucoseの血管から脳への取り込みを司るGlucose transporter 1の機能異常によってもたらされる先天性代謝疾患である。その診断基準はKlepperらによって1)乳児期発症のけいれん、2)発達遅滞、3)不随意運動を呈する患者において4)低髄液糖<40mg/dl、低血糖/髄液糖比<0.45、5)赤血球での3-OMG取り込みの低下<60%、6)SLC2A1遺伝子変異の存在と定義されている。しかし近年、けいれんをもたない症例の存在、失調や不随意運動を呈さない症例、逆に運動誘発性不随意運動のみの症例、3-OMG取り込みの正常な症例、髄液糖が>40mg/dlの症例など臨床症状の多様性が明らかになってきている。

今回の結果からは症状の頻度の高いものを取りあげてみれば小脳失調、認知障害がほぼ必発のようである。その他、発作性神経症状をまとめるとその頻度は高く、症状の増悪・改善因子とあわせて考える

と神経症状が運動や食事といった状態により大きく変化することが Glut1DS を疑う一番の根拠になると言えよう。

後天性小頭症は海外からの既報告からは 70~80%に認めるとされており、今回の頻度の低さは、乳児期以降に頭囲を計測する習慣がなく、後天性小頭症が顕著になる 4~5 歳以降に気づかれていない可能性がある。また低身長に関しては Glut1DS では今まであまり注目されてこなかったが、成長ホルモン治療を要した症例もあり、頻度も高いことから今後注意してみていく必要があると思われた。

#### E. 結論

神経症状の頻度のみで考えると以前から提唱されている典型的な Glut1DS を臨床的に疑うことはそれほど困難ではないと思われる。しかし、非典型例においてもケトン食という特殊な治療のみが著効し、それを行わなければ長期に神経症状は難治に継続することを考慮すると非典型例をいかに見逃すことなく診断するかということが大切である。従って、診断のフローチャートとしては症状の頻度の高いものから順に Glut1DS を疑う神経症状のリストを上げ、その上で、症状が運動・疲労・食事によって大きく変化することを最も重要な診断のポイントとしてあげておく必要がある。

#### F. 参考文献

##### G. 研究発表

###### 1. 論文発表

1) Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Tominaga K, Nabatame S, Mogami Y, Takahashi Y, Imai K, Yaagihara K, Okinaga T, Nagai T, Taniike M, Ozono K. SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. 2011. J Hum Genet. Oct. 20.

###### 2. 学会発表 (抄録)

1) 下野九理子, 橋本なつ子, 酒井規夫, 富永康仁, 青天目信, 最上友紀子, 高橋幸利, 今井克美, 柳原恵子, 沖永剛志, 永井利三郎, 谷池雅子, 大藪恵一. グルコーストランスポーター 1 異常症の遺伝子解析 てんかん研究 29 巻 2 号 378, 2011.

#### 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

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

グルコーストランスポーター1欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究

—登録症例の画像所見のまとめ—

研究分担者 夏目淳 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨 2011年度の全国調査において登録されたグルコーストランスポーター1欠損症33例の画像所見の分析を行った。頭部CTが施行されたのは14例であり、そのうち1例で軽度の大脳、小脳の萎縮がみられたのみで13例では異常は見られなかった。頭部MRIは30例で施行され、そのうち12例で異常が見られた。脳萎縮や脳室拡大は6例にみられ、髄鞘化遅延や皮質下白質のT2強調、FLAIR像における高信号が7例にみられた。髄鞘化遅延や皮質下白質の高信号がみられたのは8歳以下の患者であった。脳血流SPECTは16例に施行され、そのうち8例で異常あり。FDG-PETは16例で施行され、そのうち15例で異常がみられた。PETにおける大脳皮質の低下はさまざまな部位でみられ、他のてんかん患者と鑑別するのは困難であった。基底核の相対的上昇が9例、視床の低下が4例にみられた。乳幼児期のMRI T2強調像における髄鞘化遅延、皮質下白質の高信号、FDG-PETにおける基底核の相対的集積亢進と視床の低下はGLUT1-DSを診断するのに有用であり、診断の指針に加えるべき所見と考えられた。

#### A. 研究目的

今まで、グルコーストランスポーター1欠損症候群（GLUT1-DS）に特異的な画像所見は明らかになっていない。そのため、本研究班に登録された患者についてその神経画像を分析することで、早期診断および治療に結びつく所見を明らかにする。

#### B. 対象と方法

2011年7月から同12月に登録された33例（男性15例、女性18例）のGLUT1-DSの患者を対象とした。神経画像についての調査項目は、頭部CT、頭部MRI、脳血流SPECT、頭部FDG-PETの各検査の施行の有無、施行時年齢、異常所見の有無とその内容である。特に頭部MRIについては初回の検査から複数回の検査結果を確認し、脳萎縮、髄鞘化遅延の有無について評価した。

#### C. 結果

各検査が施行された例数は、頭部CTが14例、頭部MRIが30例、脳血流SPECTが16例、FDG-PETが16例であった。頭部CTは14例中の1例で軽度の大脳、小脳の萎縮がみられたのみで残りの13例では異常は見られなかった。頭部MRIを施行された30例のうち12例で異常が見られ、頭部CTよりも異常所見の検出率が高かった。脳萎縮や脳室拡大は6例にみられ、1歳から21歳の患者と幅広い年齢で認められた。髄鞘化遅延は1歳から6歳の患者3例に認められ、皮質下白質のT2強調画像、FLAIR画像における高信号が2歳から8歳の患者4例、あわせて7例に大脳白質の異常が認められた（図1）。髄鞘化遅延や皮質下白質の高信号がみられたのは8歳以下で比較的若年の患者であった。名古屋大学で登録

患者においては、6歳から18歳に撮像したMRIの拡散テンソル画像を用いてtract-based spatial statistics (TBSS)解析を行い、通常の撮像法では確認できない広範な白質の障害を確認することができた（図2）。脳血流SPECTを施行した16例では、8例で異常がみられた。SPECTで血流の低下がみられた部位は前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、帯状回、小脳、基底核など様々で、他のてんかん患者との鑑別は困難と考えられた。FDG-PETを施行された16例では、そのうちの15例で異常がみられ、SPECTよりも感度が高かった。PETにおける大脳皮質の低下は局所性低下が10例でみられたが、前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉などさまざまな部位でみられ、一貫した特徴はみられず、他のてんかん患者と鑑別するのは困難であった。基底核の相対的集積亢進が9例（図3）、大脳皮質の広汎性低下が3例、視床の集積低下が4例、小脳の集積低下が5例に認められた。名古屋大学で登録された患者においてはPET所見をstatistical parametric mapping (SPM)を用いてPET所見の視察的評価で異常のみられないてんかん患者20例と比較をしたが、有意な差は両側視床の集積低下、両側基底核の相対的集積亢進であった。SPECTとPETの両者を施行している患者は9例であったが、異常所見の分布が一致したのは2例のみで残りの7例では所見の違いが見られた。内訳はSPECTのみ異常がみられたのが1例、PETのみ異常がみられたのが3例、両方とも異常だが分布が違った患者が3例であった。

#### D. 考察

GLUT1-DSの神経画像所見は従来、特異的な所見は少なく診断、治療における有用性は高くないと考え

られていたが、今回の研究から診断に有用と思われる所見を確認することができた。今までに報告されている MRI 所見は、異常がみられないか軽度の脳室拡大 (1, 2)、軽度の髄鞘化遅延、T2 強調像における皮質化白質の高信号などである (3)。今回、特に乳幼児において髄鞘化遅延や皮質化白質の高信号が多く認められたことは、この所見を把握しておくことが GLUT1-DS の早期診断に役立つと考えられた。一方で頭部 CT では白質の異常を検出できず、有用性は低いと考えられた。髄鞘化の確認は脳の成熟レベルを経時的に評価することにもなるので、早期からのケトン食療法による脳の成長発達を評価する指標にできる可能性もある。名古屋大学の症例で評価を行った拡散テンソル画像は白質構造を評価するのに有用な方法で、通常の MRI では異常を指摘できない患者においても白質の異常を検出することができた。今後、MRI 技術の進歩によりさらに診断における有用性が高まるとも考えられる。機能画像として臨床的に通常用いられるものには脳血流 SPECT と FDG-PET があるが、GLUT1-DS における所見には両方でやや差がみられた。SPECT では大脳皮質の様々な部位や小脳、基底核などで血流の低下がみられたが、GLUT1-DS に特異的な所見は確認できず、診断における有用性は低いと考えられた。FDG-PET は異常所見の検出感度が SPECT よりも高く、GLUT1-DS に特徴的な所見も得ることができた。PET における異常所見のうち大脳皮質の局在性の活動低下は前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉などさまざまな部位でみられ、従来の報告で指摘された側頭葉 (4) には限られていなかった。これは各患者のてんかん発作の種類や発作頻度などに関係している可能性があり、GLUT1-DS を他のてんかん患者から区別する所見にはならないと考えられた。一方で、基底核の相対的集積亢進が 9 例、大脳皮質の広汎性低下が 3 例と、合計 12 例で大脳皮質に比較し相対的に基底核の集積が亢進して見える所見が 75% の患者で得られ、海外における報告と同様であった (4)。名古屋大学の患者群で SPM を用いて他のてんかん患者と比較した結果でも基底核の集積亢進、視床の低下がみられていることから、大脳皮質の集積低下は患者によって様々な一方で基底核の大脳皮質と比べての相対的集積亢進、視床の集積低下は GLUT1-DS の患者に共通した所見とすることができると言える。この所見に注目することは原因不明のてんかん、発達遅滞の患者から GLUT1-DS を鑑別するのに有用と考えられる。今回の検討で脳血流 SPECT と FDG-PET の所見が不一致である患者が多くみられ、これも脳血流とブドウ糖代謝の分布の違いとして GLUT1-DS の特徴である可能性がある。しかし、SPECT と PET の方法論の違い、撮像時の患者の状態の違いなど他の要因も考えられ、今後さらなる検

討が必要である。

#### E. 結論

GLUT1-DS の診断には髄液糖の低下、赤血球の糖取り込み能の低下、遺伝子解析が用いられるが、近年、赤血球の糖取り込みや髄液糖が正常な例も報告されており (5, 6)、その臨床的スペクトラムは広がりを見せている。MRI や PET は原因不明の発達遅滞、難治性てんかんにおいて比較的多く施行される検査であり、GLUT1-DS における画像所見の特徴を診断指針に組み込むことは早期診断、早期治療に寄与する可能性がある。今回の検討から、乳幼児期の MRI T2 強調像における髄鞘化遅延、皮質下白質の高信号、FDG-PET における基底核の相対的集積亢進と視床の低下は GLUT1-DS を診断するのに有用であり、診断の指針に加えるべき所見と考えられた。

#### F. 参考文献

- 1) Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jhung S, Sun RP, De Vivo DC. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol.* 2005;57:111-118.
- 2) Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:707-716.
- 3) Klepper J, Engelbrecht V, Scheffer H, van der Knaap MS, Fiedler A. GLUT1 deficiency with delayed myelination responding to ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2007;37:130-133.
- 4) Pascual JM, Van Heertum RL, Wang D, Engelstad K, De Vivo DC. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann Neurol.* 2002;52:458-464.
- 5) Wang D, Yang H, Shi L, Ma L, Fujii T, Engelstad K, Pascual JM, De Vivo DC. Functional studies of the T295M mutation causing Glut1 deficiency: glucose efflux preferentially affected by T295M. *Pediatr Res.* 2008;64:538-543.
- 6) Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.* 2010;75:432-440.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 夏目淳：検体検査の選択と解釈 (必携 けいれ