

ん、意識障害—その時どうする) 小児内科 2011; 43:310-313.

## 2. 学会発表 (抄録)

1) 夏目淳、石原尚子、東慶輝、中田智彦、横井摂理、山本啓之、竹内智哉、内木美紗子、根来民子、渡邊一功 Glut1 欠損症における白質障害：拡散テンソル画像の TBSS 解析 てんかん研究 29:166, 2011.

2) Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Naiki M, Yokoi S, Yamamoto H, Negoro T, Watanabe K. Diffusion tensor imaging in GLUT1 deficiency syndrome : TBSS analysis. Epilepsy Currents. in press.

3) 石原尚子、夏目淳、柳原恵子、東慶輝、中田智彦、根来民子、渡邊一功 SLC2A1 遺伝子の同一変異を有する Glut1 異常症 2 症例の臨床症状の検討 日本人類遺伝学会 2011.

4) Ishihara N, Azuma Y, Yanagihara K, Yokoi S, Nakata T, Aso K, Ohno K, Natsume J. Glut1 deficiency syndrome with a SLC2A1 splice site mutation and normal erythrocyte glucose uptake. 12th International Congress of Human Genetics. 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

図1 GLUT1-DSにおける髄鞘化遅延

生後12カ月では広範な髄鞘化遅延がみられる。2歳、3歳では皮質化白質にのみ高信号がみられ、6歳では異常信号はみられなくなっている。

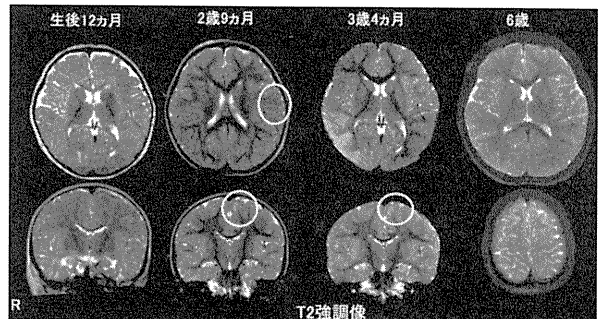


図2 拡散テンソル画像のtract-based spatial statistics解析

Glut1-DSの患者では大脳白質、小脳、脳幹に広範な異方性の低下がみられる。

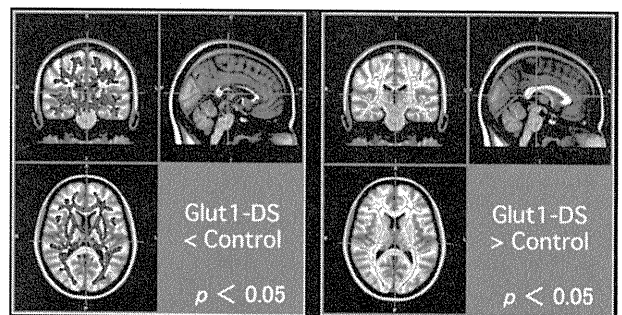
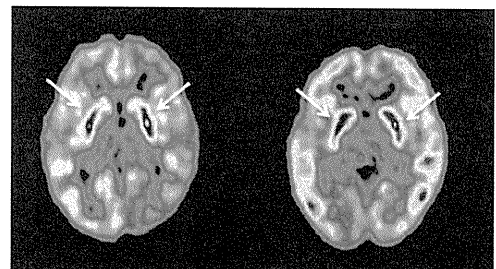


図3 GLUT1-DSにおけるPET所見

大脳皮質、視床と比較して基底核の相対的な集積の亢進がみられる。



平成23年度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欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究  
診療ガイドラインの作成に向けて  
－検査所見と治療実態（抗てんかん薬治療）－

研究分担者 伊藤 康 東京女子医科大学小児科

研究要旨

全国二次調査で回答のあった GLUT-1 DS 33 例の検査所見と治療実態（抗てんかん薬治療）をまとめた。髄液糖平均値は 32.4 mg/dl、髄液/血液（C/B）糖比の平均値は 0.36 であり、従来の欧米で用いられていた、髄液糖<40 mg/dl、C/B 糖比<0.45 のカットオフ値で診断は可能であった。発作間欠期脳波では、背景脳波の徐波化を認め、食事あるいはグルコース静注により改善した。幼少例は焦点性異常波、年長例は全般性棘徐波を呈した。血液・尿検査は本症では異常なく、検討例は少ないが数例で誘発電位の異常が報告された。治療は、抗てんかん薬 67%に対し、ケトン食療法は 88%が有効であった。抗てんかん薬は発作型により選択するが、VPA、CLB、CBZ、CZP の選択が多かった。年長例では VPA、年少例では CBZ が有効であった。年 PB は無効であった。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。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。

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1欠損症症候群（Glucose transporter type 1 deficiency syndrome；GLUT-1 DS, OMIM 606777）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<sup>1-5)</sup>、1991年にDe Vivoらにより初めて報告された<sup>6)</sup>。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、ジストニアなどの症状を認める<sup>1-6)</sup>。本症はケトン食による治療が有効な疾患であり<sup>1-10)</sup>、早期発見・治療が予後に影響しうる可能性がある。本症に関しては小児神経科医を中心に認知は進んできているが、いまだ不十分である。本邦における全国調査を実施し、本症の臨床症候、治療実態を把握し、診断・治療ガイドラインを作成することが目的である。

B. 対象と方法

2011年10月に一次調査票を小児神経学会専門医1004名に送付し、495名から有効な回答が得られた（49.3%）。28名にGLUT-1 DS診療経験があり、担当患者計57名に対して文書同意を得て、二次調査を行った。12月17日現在で33名（男15例、女18例）の二次調査票を回収し、GLUT-1 DSの疫学、臨床症候、治療実態をまとめた。本研究では、確定診断30例と疑い

3例（臨床診断例）も分析対象としている。著者の研究分担は、検査所見と治療実態の分析であり、髄液・脳波検査所見と抗てんかん薬治療を中心に行った。神経画像検査（夏目淳先生担当）、遺伝子検査（高橋悟先生担当）、ケトン食療法（藤井達哉先生担当）の解析は別個に実施された。

C. 結果

1. 検査所見

1.1 血液・尿検査

血液検査では33例中31例で異常所見なく、1例でAST、ALT軽度上昇、1例でCK軽度上昇を認めたが、本症に特異的な異常所見の報告はなかった。

1.2 尿検査

全例で異常は認めなかった。

1.3 髄液検査

発端者を契機に診断された成人女性の1例を除き、32例で髄液検査が行われたが、推奨されているcontrolled lumbar puncture<sup>2,5)</sup>で行われたかは不明である。髄液糖平均値は32.4 mg/dl（26–42 mg/dl）、髄液/血液（C/B）糖比の平均値は0.36（0.28–0.48）であった。髄液糖値は40mg/dl未満、C/B糖比は0.45未満という診断のためのカットオフ値をあてはめると<sup>5)</sup>、髄液糖<40mg/dlは計45回の髄液検査にて91%に認められ、C/B糖比<0.45は計44回の髄液検査にて

89%に認められた。乳酸値の平均値は 9.6mg/dl (6.0-13.1 mg/dl)、ピルビン酸値の平均値は 0.68mg/dl (0.39-1.5 mg/dl)、乳酸/ピルビン酸比は平均 15.4 (7.1-23.0) であった。1 例にピルビン酸が 1.5mg/dl (再検 1.4mg/dl) で高値を認めたが、乳酸値は 11mg/dl (再検 10mg/dl) と正常であった。

#### 1.4 発作間欠期脳波検査

発作間欠期脳波では、背景脳波の徐波化は 33 例中 21 名 (64%) に認め、食事 (15 例) やグルコース静注 (2 例) により改善することも報告された。

てんかん性異常波は、乳児期 (33 例) は異常あり 5 例 (15%)、異常なし 12 例 (36%)、不明 16 例 (48%)、幼児期 (33 例) は異常あり 15 例 (45%)、なし 9 例 (27%)、不明 9 例 (27%)、学童期 (30 例) は異常あり 20 例 (67%)、なし 5 例 (17%)、不明 5 例 (17%)、思春期以降 (13 例) は異常あり 7 例 (54%)、なし 4 例 (31%)、不明 2 例 (15%) であった。焦点性異常波は、乳児期には 60%、幼児期 73 %、学童期 45%、思春期以降 28%に認められ、全般性異常波 (棘徐波) は、乳児期には 60%、幼児期 53 %、学童期 50%、思春期以降 86%に認められた。幼児期および学童期の焦点性異常波は、前頭部に多いことが報告された。

#### 1.5 その他の神経生理学的検査

検査は 15 例に行われ、3 例で聴性脳幹反応 (ABR) 異常、2 例で視覚誘発電位 (VEP) 異常、3 例で体性感覚誘発電位 (SEP) 異常が報告された。末梢神経伝導検査は、9 例で行われ全例異常はなかった。

#### 1.6 骨年齢および成長ホルモン負荷試験

骨年齢は 9 例で評価され、4 例で遅延を認めた。成長ホルモン負荷試験で 4 例に適応ありと診断されるも、うち 2 例では骨年齢の記載がなかった。

## 2. 治療

抗てんかん薬療法は 33 例中 30 例に行われ、有効は 20 例 (67%)、無効 5 例 (17%) であった。ケトン食療法は 33 例中 26 例に行われ、有効は 23 例 (88%)、無効 2 例 (8%) であった。1 施設でコンスターチ療法が行われた。その他、合併症に対し、成長ホルモン療法が 2 例に、T4 製剤内服が 1 例に行われた。

本調査の抗てんかん薬の効果判定は、発作型別の評価にはなっていない。有効と評価された抗てんかん薬は、valproic acid (VPA) 12 例、CLB (clobazam) 6 例、clonazepam (CZP) 5 例、carbamazepine (CBZ) 5 例、zonisamide (ZNS) 2 例、phenytoin (PHT) 2 例、phenobarbital (PB) 2 例、ethosuximide (ESM) 1 例、levetiracetam (LEV) 1 例であった。無効と判

断されたのは、PB 8 例、CBZ 8 例、VPA 7 例、ZNS 6 例、CZP 5 例、CLB 3 例、PHT 3 例、ESM 1 例であった。また、adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 療法、thyrotropin-releasing hormone (TRH) 療法も無効とされた。最終投薬状況は、無投薬が 33 例中 5 例 (15%)、単剤投与が 18 例 (55%) で、2 剤以上の多剤併用は 7 例 (21%)、記載なしが 3 例 (9%) であった。単剤投与の使用薬は、VPA 8 例、CZP 4 例、CBZ 3 例、CLB 1 例、ZNS 1 例、NZZ 1 例で、それぞれの現在年齢は、VPA 4.8 - 35.2 歳 (平均 18.5 歳)、CZP 12.0 - 16.0 (平均 14.7 歳)、CBZ 6.8 - 14.9 (平均 11.4 y)、CLB 20.2 歳、ZNS 10.6 歳、NZZ 記載なしであった。2 剤投与のうちで多かったのは VPA + CBZ の 3 例であった。

## D. 考察

通常、脳はエネルギー代謝の基質としてほとんどはグルコースを利用する<sup>1)</sup>。グルコースは、血液脳関門や、脳の毛細血管周囲を取り囲むエンドフィートで構成されるアストロサイトの界面を通過し、脳内に入るが、その取り込みはグルコース輸送担体1型 (glucose transporter type 1 ; GLUT-1) が介在する<sup>2)</sup>。グルコースの1部はアストロサイトによって解糖系で乳酸に代謝され、乳酸は細胞外液に送出され、神経細胞により取り込まれる。GLUT-1欠損症候群 (GLUT-1 DS) は 1991年に初めて、発作性エピソード、発達遅滞、持続性の低髄液糖症を伴う2例にて報告された<sup>6)</sup>。神経学的症候はGLUT-1のハプロ不全によって引き起こされることが証明された。

本症の診断の手がかりとなるのは低髄液糖症である。従って、絶食時の腰椎穿刺は、難治性の発作性疾患を持つ小児における比較的簡単なスクリーニング法であり、新規の患者を同定するのに有用である<sup>2)</sup>。もし GLUT-1 DSが疑われたならば、必要不可欠な診断工程は、controlled lumbar punctureを行うことである<sup>5)</sup>。脳脊髄液分画内でのグルコースの安定した状態を得るには4-6時間絶食にすべきとされている。また、髄液/血液 (C/ B) 糖比もbiomarkerとなり、血糖はストレス関連の高血糖の影響を避けるためにも、腰椎穿刺の直前に行われるべきである<sup>7)</sup>。てんかん重積や高血糖の不在下で、髄液糖値が40mg/dl未満であれば診断は確定的である<sup>5)</sup>。髄液糖値の変動は血液における変動と関連している。C/ B 糖比は正常では、およそ0.6 - 0.7である<sup>2)</sup>。本症ではC/ B 糖比は0.45未満であることが多い。本調査では、髄液糖平均値は32.4 mg/dl (26 - 42 mg/dl)、

髄液/血液 (C/B) 糖比の平均値は0.36 (0.28 - 0.48) であった。診断のためのカットオフ値として、髄液糖値は40mg/dl未満、C/B 糖比は0.45未満とすることは妥当と考えた。細菌性髄膜炎においても髄液糖低値を示し、嫌氣的解糖の亢進を示す乳酸値の上昇が認められるが、本症では髄液乳酸値の上昇が認めないことも診断に重要である。本研究での髄液乳酸値は6.0-13.1 mg/dl (9.6mg/dl) と正常範囲であった。解糖系によるATP産生の停止を反映するL/P比の上昇も認めなかった。その他、血液検査、尿検査で本症に特異的な所見は得られなかった。担当範囲の診断ガイドライン (案) を表1に示す。

GLUT-1 DS における発作間欠期脳波は、通常正常であると報告されている<sup>1,13)</sup>。てんかん性異常波を認めないということを述べていると思われるが、我々の施設での6例は全例に背景脳波の徐波化が認められ、修正アトキンス食により背景脳波は改善した<sup>10)</sup>。発作間欠期脳波では、背景脳波の徐波化は33例中21名(64%)に認め、食事(15例)やグルコース静注(2例)により改善することも報告された。絶食後に行う食事前後の脳波の改善は診断に有用と報告されているが、てんかん性異常波だけでなく背景脳波の改善も見られる<sup>5, 13, 14)</sup>。我々は、絶食後に食事前後の脳波周波数解析を行い、周波数の速波化を確認することが診断の補助になることを報告している<sup>8)</sup>。LearyらはGLUT-1 DSにおける発作間欠期脳波の脳波異常の特徴を報告した<sup>13)</sup>。乳幼児早期には焦点性の徐波あるいはてんかん性異常波が一般的で、2歳以降には全般性2.5 - 4.5 Hz棘徐波が現れる。本研究においては、乳児期、幼児期、学童期、思春期以降のそれぞれ、15%、45%、67%、54%にてんかん性異常波を認めた。一方、乳児期、幼児期、学童期、思春期以降のそれぞれ、36%、27%、17%、31%にはてんかん性異常波を認めなかった。本症では、てんかん性異常波を認めない症例が多く、食事前後の脳波の比較にて背景脳波の周波数の改善の確認は必要であると思われる。幼少例は焦点性異常波、年長例は全般性棘徐波を呈することが多いという結果は、幼少期は部分発作が多く、それ以降では全般性発作が多いことを反映していると考えられる。なお、幼児期および学童期の焦点性異常波は、前頭部に多いことが明らかになったが、病的意義については不明である。

その他の神経生理学的検査では、ABR異常、VEP異常、SEP異常が報告されたが、本症における病的意義は不明である。1例では修正アトキンス食療法開始6カ

月後に潜時延長が改善した<sup>10)</sup>。検査実施例が少ないため、今後の検討が必要とされる。本症に成長ホルモン分泌不全性低身長<sup>10)</sup>の報告があり、成長ホルモン療法の適応ありと診断されているが、検討症例が少ないということもあり、実態は不明である。

抗てんかん薬67%に対し、ケトン食療法は88%が有効であった。抗てんかん薬は通常発作型により選択するが、VPA、CLB、CBZ、CZPの選択が多かった。年長例ではVPA、CZPが有効であったが、年長例では欠神発作が多いことと関係があると思われる。欠神発作には、VPA、LTG、VPA+LTGが有効である<sup>15)</sup>。本研究ではPBが無効との回答が多かった。バルビツール酸、ジアゼパム、抱水クロラールはGLUT-1を介したグルコースの移送を阻害するため<sup>2)</sup>、PBは使用を避けるべきである。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。VPA使用群の平均年齢は18.5歳、CZP群は14.7歳、CBZ群は11.4歳で、年長例では欠神発作を含めた全般発作、幼少例では部分発作が多いことを反映していると思われる。担当範囲の治療ガイドライン (案) を表2に示す。

GLUT-1 DS における表現型と生化学的データの関連をLeenらが解析した<sup>4)</sup>。典型例では、2歳以上での発症の晩発型典型例や、非典型例よりもC/B糖比は低値であった。しかしながら髄液糖値や髄液乳酸値には有意差はなかった。本研究でも症例の集積を待ち、非典型例(晩発型、早期発症欠神てんかん、発作性ジスキネジア合併例を指標)や、重症度(認知障害、ADL、後天性小頭症、低身長、痙性麻痺)などの表現型と、C/B糖比と相関を確認していく予定である。現時点での二変量の散布図での比較では、認知障害、痙性麻痺、ADLはC/B糖比高値で軽症化の可能性があった。

## E. 結論

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。診断の手がかりとなる低髄液糖症は、本邦の症例においても従来の髄液糖値、C/B糖比の基準で診断可能であった。さらに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したい。抗てんかん薬治療は発作型別対応が基本であるが、年長例ではVPA、年少例ではCBZが有効であった。

## F. 参考文献

1. Klepper J, Leidencker B. GLUT1 deficiency syndrome –2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 707–16.
  2. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain – a review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 295–304.
  3. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Gene Rev* 2009 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=glut1>).
  4. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al. Glucose transporter 1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655–70.
  5. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2011 [Epub ahead of print].
  6. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, et al. Defective glucose transport across the blood–brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703–9.
  7. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl. 8): S46–9.
  8. Ito Y, Gertsen E, Oguni H, et al. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* 2005; 27: 311–7.
  9. Klepper J, Scheffer H, Leidencker B, et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics* 2005; 36: 302–8.
  10. Ito Y, Oguni H, Ito S, et al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53(7): 658-63.
  11. Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. Substrates of cerebral metabolism. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, editors. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 5th ed. New York: Raven Press; 1994. p. 666–71.
  12. Broman J, Hassel E, Rinvik E, et al. Biochemistry and anatomy of transmitter glutamate. In: Ottersen OP, Storm-Mathisen J, editors. *Handbook of chemical neuroanatomy. Glutamate*, vol. 18. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 1–44.
  13. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr, et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2003; 44(5): 701-7.
  14. Brockmann K, Wang D, Korenke CG, et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol*. 2001; 50(4): 476-85.
  15. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010; 75(5): 432-40.
- G. 研究発表
1. 論文発表
    1. Ito Y, Oguni H, Ito S, et al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53(7): 658-63.
    2. Oguni M, Oguni H, Ito S, Ito Y, et al. [Re-evaluation of ketogenic diet therapy for childhood refractory epilepsy]. *No To Hattatsu*. 2009; 41(5): 339-42. Japanese.
    3. Ito S, Oguni H, Ito Y, et al. Modified Atkins diet therapy for a case with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev*. 2008; 30(3): 226-8.
    4. Ito Y, Gertsen E, Oguni H, et al. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev*. 2005;27(4):311-7.
  2. 総説
    1. 伊藤康. 先天代謝異常症：Glut1欠損症. 今日の神経疾患治療指針 第2版. 医学書院. 東京. (投稿中)。
    2. 伊藤康、小国弘量. グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症. 高柳正樹、五十嵐隆 (編). 小児科臨床ピクシス 23. 見逃せない先天代謝異常. 中山書店、東京 (2010.12.3 発行)。
  3. 学会発表 (抄録)
    1. 大谷ゆい、伊藤康、小国弘量. 欠神発作を持つ GLUT1 欠損症における臨床・脳波学的検討. 第41回日本臨床神経生理学会学術大会. 2011.11.10、静岡。
    2. 野澤由美子、安田久美子、伊藤康、小国弘量. Glucose transporter 1 (GLUT1)異常症に対するケトン食療法前

後での脳波変化。第 5 回東京女子医大病院中央検査部検査技師会学術集会。2010.1.23、東京。

3. Ito Y, Oguni H, Ito S, et al. Effectiveness of modified Atkins diet for 5 patients with GLUT1 deficiency syndrome. International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD) & The 13th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. March 26-28, 2010. Howard Plaza Hotel Taipei.
4. 伊藤康、小国弘量、竹下暁子、他。難治てんかん、小脳失調、痙性麻痺、ジストニアを呈した GLUT1 欠損症候群の 1 例。第 33 回東京てんかんフォーラム。2009.7.9、東京。
5. 伊藤康、伊藤進、小国弘量、他。GLUT1 欠損症候群 4 例におけるアトキンス式ダイエット変法の有効性。第 51 回日本小児神経学会総会。2009.5.28-30、米子。脳と発達 2009 ; 41 : S377
6. 伊藤進、小国弘量、伊藤康、他。糖輸送担体 1 型欠損症に対するアトキンス式ダイエット変法 従来のケトン食療法に代わる新たな食事療法。第 41 回日本てんかん学会。2007.11.1-2、福岡。てんかん研究 2007 ; 25 (3) : 376。
7. 柳原恵子、今井克美、田中里江子、小国弘量、伊藤康、他。周期性嘔吐症を伴った Glut-1 (グルコース輸送端体

1) 異常症の 3 例。第 47 回日本小児神経学会総会。2005.5.19-21、熊本。脳と発達 2005 ; 37 : S339。

8. 小国弘量、伊藤康、中山智博、他。Glucose transporter protein type 1 欠損症 2 例の PET 所見。第 46 回日本小児神経学会総会。2004.7.15-17、東京。脳と発達 2004 ; 36 : S275。
9. 伊藤康、小国弘量、中山智博、他。てんかん発作、進行性神経症状を呈し、髄液糖低下を契機に診断された Glucose transporter protein type 1 (GLUT1) 欠損症の 2 例。第 46 回日本小児神経学会総会。2004.7.15-17、東京。脳と発達 2004 ; 36 : S273。

#### 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欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究  
－ 遺伝子診療ガイドラインの作成に向けて －

研究分担者 高橋 悟 旭川医科大学小児科

研究要旨 全国調査にて集計されたグルコーストランスポーター1 (GLUT1)欠損症33例について、その臨床像と *SLC2A1* 遺伝子の診断結果について検討した。検査中のため結果が判明していない5例を除いた28例の GLUT1 欠損症患者のうち、23例（82%）に *SLC2A1* 遺伝子の病的変異が同定された。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）が含まれていた。この中には2家系の家族例が同定されたが、同じ遺伝子変異を有していても臨床症状の重症度は異なり、遺伝子変異から臨床像を予測することは困難であった。糖取り込み能低下が証明された患者の中にも、*SLC2A1* 遺伝子変異が同定されない症例があり、本症の診断は *SLC2A1* 遺伝子検査のみでは困難であり、臨床像、生化学検査も含めて統合的に行うことが大切である。

#### A. 研究目的

グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症は、1番染色体短腕1p34.2にある *SLC2A1* 遺伝子のハプロ不全により生じ、血液脳関門を介した脳へのブドウ糖輸送が障害されるため種々の神経症状を呈する(1, 2)。本症は、ブドウ糖に代わるエネルギー源としてケトン体を供給するケトン食療法が有効であることが知られており(3, 4)、早期に診断し治療を開始する必要がある。本研究では、早期診断のためのガイドライン作成に向けて遺伝子診断の有用性とその問題点を検討した。

#### B. 対象と方法

平成23年度「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」による全国調査にて集計された33例の臨床像と遺伝子診断結果について検討した。遺伝子診断は、旭川医科大学、大阪大学、名古屋大学で行われ、それぞれの施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行われた。*SLC2A1* 遺伝子の全エクソンとエクソン-イントロン境界部の塩基配列は直接シーケンス法にて決定し、変異がみられない場合には multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法にて解析した。

#### C. 結果

臨床的に GLUT1 欠損症と診断された33例のうち、検査中で結果が判明していない5例を除いた28例中、23例（82%）に病的変異が同定された(表1)。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）が含まれていた。p.Arg333Trp と p.Arg330X は、血族関係のない複数の患者で変異が同定された。家族例は、親子例 (p.Ser324Leu) と兄弟例 (p.Met344Thr) の2家系が同定された。同じ遺伝子変異を有している患者間でも、臨床症状の重症度は一致していなかった。5例（18%）の患者では、*SLC2A1* 遺伝子に変異が同定されなかった。

#### D. 考察

GLUT1 欠損症は、特徴的な臨床像を呈し髄液中糖濃度が低い場合に疑われる。赤血球を用いた糖取り込み能試験では異常値を呈さない症例 (p.Thr295Met、p.Met344Thr) もおり(5, 6)、*SLC2A1* 遺伝子変異の解析は診断を確定する上で有用である。遺伝子変異の好発部位 (Arg333 と Arg330) は同定されたが、変異の種類は多様でその検出部位は広範囲に及んでいた。遺伝子解析では、すべてのエクソンの解析が必要である。また、エクソン単位での大きな欠失を有している症例もおり(6)、直接シーケンス法にて遺伝子変異を同定できない場合には、欠失や再構成の有無を検索する必要がある。同じ遺伝子変異を有する家族例においても、その臨床像は一致せず多様性を示した(6)。この事実は、遺伝子異常から臨床像を予測することは困難であることを示している。また、臨床的に GLUT1 欠損症と診断された患者のうち、*SLC2A1* 遺伝子に病的変異が同定されたのは82%であり、残りの18%の患者では変異が同定されなかった。*SLC2A1* 遺伝子に変異が同定されないことは、本症を否定する根拠にはならない。このような患者では、*SLC2A1* 遺伝子の発現調節に関わるプロモーター領域や GLUT1 蛋白の細胞膜局在、糖取り込み能に関わる他の遺伝子の異常の可能性も考えられる。今

後、*SLC2A1* 遺伝子変異のない GLUT1 欠損症患者の詳細な検討が必要である。

#### E. 結論

GLUT1 欠損症患者の 82% は、*SLC2A1* 遺伝子に病的変異を有していた。しかし、*SLC2A1* 遺伝子に変異を同定できない症例もあり、本症の診断は臨床症状や生化学検査も含めて統合的に行う必要がある。同じ遺伝子変異を有しても臨床症状は多様であり、遺伝子変異から臨床像を予測することは困難である。

#### F. 参考文献

- 1) De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703-709
- 2) Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998; 18: 188-191
- 3) Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain-- a review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 295-304
- 4) Ito Y, Oguni H, Ito S, et al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 658-663
- 5) Fujii T, Ho YY, Wang D, et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 92-97
- 6) Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N, et al., et al. *SLC2A1* gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet* 2011 (in press)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kitamura Y, Okumura A, Hayashi M, Mori H, Takahashi S, Yanagihara K, Miyata R, Tanuma N, Mimaki T, Abe S, Shimizu T: Oxidative stress markers and phosphorus magnetic resonance spectroscopy in a patient with GLUT1 deficiency treated with modified Atkins diet. *Brain Dev* 2011 (in press)

##### 2. 学会発表

- 1) 稲葉雄二、原田由紀子、新美妙美、西村貴文、平林伸一、高橋 悟. 失調と不随意運動を主徴とし

た Glut-1 異常症の女児例. 第 53 回日本小児神経学会総会 平成 23 年 5 月 26 日

2) 高橋 悟、松本直也、岡山亜貴恵、鈴木菜生、荒木章子. グルコース輸送蛋白 1 欠損症の多彩な臨床像. 日本てんかん学会北海道地方会第 8 回学術集会 平成 23 年 9 月 17 日

#### 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



表1 SLC2A1遺伝子変異と臨床症状との関連

遺伝子変異		髄液糖 (mg/dl)	髄液糖 /血液糖	けいれん発作 (初回年齢)	知的障害	運動失調	ジストニア	痙性麻痺
アミノ酸変化	塩基変化							
ミスセンス変異								
p.Arg126Cys	c.376C>T	26	0.29	1歳6か月	軽度	あり	なし	なし
p.Thr295Met	c.884C>T	31	0.4	5か月	軽度	あり	なし	なし
p.Ser324Leu*	c.971C>T	35	0.37	2歳10か月	軽度	なし	なし	あり
p.Ser324Leu*	c.971C>T	不明	不明	1歳3か月	不明	なし	なし	なし
p.Arg333Trp	c.997C>T	31	0.34	1歳3か月	中等度	あり	あり	あり
p.Arg333Trp	c.997C>T	33	0.34	3か月	軽度	あり	なし	なし
p.Met344Thr**	c.1031T>C	38	0.48	3か月	重度	あり	なし	あり
p.Met344Thr**	c.1031T>C	41	0.47	4歳	軽度	なし	なし	なし
ナンセンス変異								
p.Tyr28X	c.84C>G	31	0.3	2か月	最重度	あり	あり	あり
p.Gln279X	c.835C>T	32	0.34	2か月	重度	あり	なし	なし
p.Arg330X	c.988C>T	33	0.36	7か月	重度	あり	あり	あり
p.Arg330X	c.988C>T	33	0.39	不明	重度	あり	あり	あり
p.Arg330X	c.988C>T	28	0.34	2か月	軽度	あり	なし	なし
p.Tyr424X	c.1272T>A	29	0.35	9か月	中等度	あり	あり	あり
フレームシフト変異								
p.Val144Glyfsx2	c.431-432delTG	29	0.3	9か月	中等度	あり	なし	なし
p.Ile193IlefsX36	c.579delC	42	0.31	1歳9か月	中等度	あり	あり	あり
p.Arg249fs	c.745-746insC	26	0.3	4か月	重度	あり	あり	あり
p.Ala301fsX380	c.901-902insC	27	0.31	3か月	重度	あり	あり	あり
p.Asp326Glyfs		29	0.32	6か月	境界域	あり	あり	なし
p.Gln427fs	c.1279-1280ins26bases	30	0.32	新生児期	中等度	あり	なし	なし
スプライシング部位変異								
splice site mutation	c.679+1G>A	32	0.36	9か月	重度	あり	あり	あり
splice site mutation	c.1279-1G>A	27	0.36	1歳4か月	軽度	あり	なし	あり
エクソン単位の欠失								
del Ex1-8	del Ex1-8	30	0.36	11か月	中等度	あり	なし	あり

\* 親子例

\*\* 兄弟例

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  
治療ガイドラインの作成に向けて

研究分担者 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター

研究要旨： グルコース・トランスポーター1欠損症候群（GLUT1DS）に対するケトン食療法の治療ガイドラインを作成する目的で、ケトン食療法の治療成績を解析した。アンケート調査の結果、GLUT1DSと確定診断された29例の患者のうち、25例がケトン食療法を受けていた。そのうち、87.5%が臨床効果の総合評価が有効ないし著効と判定された。てんかん発作のあった20例では85%の症例で発作回数が50%以上減少し、そのうち7例では完全消失していた。尿のケトン体の定性試験では全例が2+以上を示していた。血中の3-hydroxybutyrate濃度と有効度とに明確な相関はなかったが、2.5 mM以上の濃度では全例が有効ないし著効を示しており、3-hydroxybutyrate濃度は2.5 mM以上に保つことが望ましいと思われた。ケトン食療法を受ける前後での発達検査の比較では統計学的有意差をもって発達/知能指数が改善していた。以上から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。

## A. 研究目的

グルコース・トランスポーター1欠損症候群（GLUT1DS）の唯一の治療法であるケトン食療法の適正な開始、維持方法について我が国で行われた治療実績を解析し、国外での報告も参照して治療ガイドラインを作成する。

## B. 対象と方法

GLUT1DS患者の全国調査の目的で小児神経学会専門医1018名（有効1004名）にGLUT1DSの確定あるいは疑い患者の有無を尋ね、499名から回答を得た（有効495名：49.3%）。その結果把握した57例の患者に対して2次調査を行い、33例についてデータが得られた。このうち、遺伝子診断ないし赤血球の3-O-methyl-glucose (3-OMG)取り込み試験で診断が確定した29名の患者についてケトン食に関する調査データの解析を行った。

調査項目は、ケトン食療法開始年齢、治療期間、ケトン食の種類、ケトン食維持期における尿中ケトン体定性、血清3-hydroxybutyrate濃度、改善した症状、新たに獲得した機能、てんかん発作頻度の変化、脳波変化、発達/知能指数、副作用、総合的な治療効果、家族の満足度である。尿ケトン体定性は例えば1+と2+以外に1+~2+という判定も記載されていたが、2点の間の評価は低い方、即ち1+~2+では1+として集計した。血中ケトン体の濃度は1つの値のみを記載した例と複数検査結果のrangeを記載した例があったため、rangeで記載された例ではその中央値をその症例のケトン値として集計した。

## C. 結果

確定診断をされた29例のうち、ケトン食を行った例は25例であった。ケトン食を行わなかった4例の年齢は6歳、18歳、27歳、35歳で、このう

ち6歳の患者は治療施設の都合でケトン食療法を受けていなかった。18歳以上でケトン食療法を受けていない3例についてはその理由は記載されていなかった。

### 1) ケトン食療法開始時期

ケトン食療法を受けた25例のケトン食療法開始月齢は21ヶ月から201ヶ月で中央値は88ヶ月であった。このうち診断確定月齢の記載されていた23例の患者では、診断確定からケトン食開始までの期間がマイナス4ヶ月（確定診断の前から開始）から84ヶ月、中央値3ヶ月であり、2例が診断確定前からケトン食療法を開始していた。

### 2) ケトン食の種類

使用されたケトン食は、修正アトキンズ食14例（56%）、古典的4:1ケトン食0例、古典的3:1ケトン食2例（8%）、古典的2:1ケトン食2例（8%）、古典的1.5:1ケトン食3例（12%）、古典的1:1ケトン食1例（4%）、およびMCTオイルを併用した2:1ケトン食3例（12%）であった。修正アトキンズ食を使用している例で4例についてケトン食導入時は3:1ケトン食（2例）ないしMCTオイル併用ケトン食（2例）であった。

### 3) ケトン食療法の臨床効果

#### a) 症状全般に対する総合評価に対する効果

総合評価が記載された24例を解析した。評価時点におけるケトン食療法の治療期間は1~84ヶ月で中央値は38ヶ月であった。臨床効果が著効したのは12例（50%）、有効と判断されたのは9例（37.5%）、やや有効が3例（12.5%）、無効例はなかった。従って、全体の87.5%が著効ないし有効と評価されていた。

#### b) てんかん発作への効果

てんかん発作の記載のあった20例のうち、発作が消

失したのは7例(35%)、発作頻度が75%以上減少した例が7例(35%)、発作が50%以上75%未満の減少であったのが3例(15%)、25%以上50%未満の炎症は2例(10%)、25%未満の減少は1例(5%)であった。脳波所見の記載のあった20例のうち、4例(20%)でてんかん波が消失し、8例(40%)では減少した。また10例で背景波の速波化が認められた。改善がなかったのは4例(20%)であった。以上から、てんかん発作に関しては85%の患者で発作頻度が50%以上、70%の患者で75%以上の減少が認められ、60%の患者で脳波のてんかん波が減少ないし消失した。

#### c) てんかん以外への効果

てんかん以外の改善症状についての記載を集計した。最も多い改善症状は運動失調(ふらつきとのみ記載された症状も含む)で、16例(64%)に見られ、失調以外の運動機能改善も9例(36%)に見られた。GLUT1DSではしばしば小脳性の構音障害がみられるが、構音障害等の言語障害も8例(32%)で改善していた。その他、集中力の改善が8例(32%)、意欲が8例(32%)、覚醒度の改善が6例(24%)、朝の不機嫌の消失(覚醒度の改善と同意かもしれない)が2例(8%)に見られた。新たに獲得した機能という問いには3例が言語獲得、2例が階段昇降可能、2例で積み木積みが可能となったと記載されていたが、これらの機能獲得はケトン食による改善なのか、発達の自然歴としての獲得なのか区別は困難であった。

GLUT1DSでは空腹時に症状が悪化する特徴があるが、食前(空腹時)における症状増悪の有無については、回答のあった19例のうち、10例(53%)が増悪の消失、8例(42%)が増悪の改善、1例のみ改善を認めなかった。従って、95%で空腹時の症状悪化が改善ないし消失していた。

#### d) 発達/知能指数

ケトン食開始後の発達検査の結果を集計した。発達検査を行ったのは16例で、ケトン食療法開始から発達検査までの期間は2ヶ月から57ヶ月、中央値は26.5ヶ月であった。検査方法は新版K式が7例、田中ビネー式が6例、WISC-IIIが1例、津守稲毛式1例、大腸式1例であった。16例の発達/知能指数の平均値は45.3、標準偏差値は21.0(range 12-91)であった。16例のうち、治療開始前に発達検査を行ったのは11例であった。これら11例の治療前発達/知能指数の平均値は40.4、標準偏差値は19.1でrangeは12から74であった。治療前と治療後の指数の差をWilcoxon signed rankで検定すると、 $p=0.019$ で、有意差を持って指数が改善していた。

#### 4) ケトン食療法におけるケトン体産生

ケトン食療法の維持期における尿中ケトン体定性試験の結果の記載があったのは24例で、4+が1例(4%)、3+が12例(50%)、2+が11例(46%)、1+が0例で

あり、全例が2+以上であった。血清の3-hydroxybutyrate濃度は記載のあった23例では0.23 mMから4.1 mMで、平均値は2.4 mM標準偏差は1.2 mMであった。なお、rangeで記載された症例での最高値は5 mMであり最低値は0.23 mMより高値であった。尿中ケトン体定性試験の結果とケトン食効果の総合評価との間に相関はなく、ケトン体2+でも3+でも評価は、やや有効から著効までばらつき、4+では有効はあるが著効はなかった(図1)。血清3-hydroxybutyrateと臨床効果との相関も明確ではなく、著効例は0.55 mMから4.1 mMまで広く分布していた。一方で2.5 mMではやや有効と評価された例もあり、2.5 mMを越える濃度では全例が有効ないし著効であった(図2)。

#### 5) 副作用

副作用の有無について記載があった21例のうち、15例(71%)は副作用がなかった。記載された副作用は、高尿酸血症2例、中性脂肪高値2例、消化器症状1例、肥満1例であった。中性脂肪が上昇した症例の1例では血清カルニチンの低下も見られた。血清カルニチンが他の症例でも測定されていたかどうかは不明である。

#### 6) 家族の満足度

ケトン食に対する家族の満足度に関して回答のあった21例のうち、不満あるいは非常に不満という例はなかった。満足度は非常に満足が9例(43%)、満足が12例(57%)であった。しかし、満足と回答した症例のうち2例がケトン食を途中離脱していた。

#### D. 考察

GLUT1DSの臨床症状は、脳血管閉門においてグルコースが脳側へ転送されないことが原因で出現する。(1)従って、グルコースの代替エネルギー源としてのケトン体を産生させるケトン食療法は、現在のところこの疾患の唯一のしかも極めて有効な治療法である(2-4)。今回の調査でもケトン食を行った症例の87.5%が有効ないし著効しており、無効例がなかったことから改めてケトン食療法の有効性が確認された。また、ケトン食の開始前と開始後で発達検査を行えた症例ではケトン食開始後に統計学的有意差を持って発達/知能指数が上昇していたことから、ケトン食が脳の発達に対しても促進的に働くことが示唆された。しかし、今回の調査はケトン食を行わなかったケースとの比較は出来ていないので(ケトン食を行わなかったケースは4例だけであり有意な比較検討はできない)、発達の促進がケトン食によるものなのか、療育活動等による自然経過の中で伸びたものなのかの区別は出来なかった。ケトン食療法はてんかん発作に対してもまた脳波所見に対しても過半数の例で改善が示され、運動機能、特に失調症状に対する有効性も示された。一方、ケトン食は、古典的ケトン食、修正アトキンズ法、MCTケトン食等種々

の方法があり、古典的ケトン食も様々なケトン比で行われる。GLUT1DS の治療に於いて、どの方法あるいはどのケトン比が最適なのかエビデンスを持って示された報告はない。今回の調査では様々な方法のいずれでも尿ケトン体定性試験では全例で2+以上のケトン体が検出されており、大部分が臨床的に有効な結果を示しているため、ケトン食の方法としては差がなく、患者や家族にとって最も使いやすい方法で行えば良いと言える。ケトン療法は血中に十分な量のケトン体が出ることによって効果が発現するのだが、ケトン体、特に 3-hydroxybutyrate をどの程度の濃度にすべきかと言う点に於いてもエビデンスを持ったデータは乏しい。今回の調査では 3-hydroxybutyrate 濃度が 2.5 mM 以上の症例全てで臨床効果が有効ないし著効であったことから、2.5 mM 以上となるようにケトン食を調整するのが望ましいと思われた。尿中のケトン体定性試験のデータと血中の 3-hydroxybutyrate は必ずしも関連しないため、家庭でのモニターとしては少なくとも尿中ケトン体が2+以上であることが望まれることが今回のデータから示されたが、2+であっても 3-hydroxybutyrate は低い可能性があるため、適宜血中の 3-hydroxybutyrate 濃度を測定することは重要と思われた。副作用については、重篤な副作用は今回の調査ではなく、難治性てんかんの治療としての使用に於いて従来から知られていた高尿酸血症、脂質代謝異常等の検査上の異常値の報告があるのみであった。従って、てんかん治療で培われたケトン食療法に際する副作用モニターの方法をそのまま使用すれば良いと思われた。

GLUT1DS の治療ガイドラインの作成に向かって、今回の調査結果から次のことが明らかにされ、また検討を要すると考えられた。

- 1) GLUT1DS の唯一の治療法は現時点ではケトン食療法であり、これは従来の報告通り極めて有効性が高く、その後の知能発達にも有利に働く可能性が今回の調査データが示している。従って、診断がつけば可及的速やかにケトン食療法を開始すべきである。
- 2) GLUT1DS の確定診断には 3-OMG 取り込み試験や遺伝子診断が必要であるが、これらの検査は一部の機関でしかできず、従って確定診断には時間がかかる。確定診断を得られるまで無治療で患者をフォローすることは、その後の患者の脳発達に対して不利益をもたらすと考えられる。従って、ケトン食療法は GLUT1DS が臨床的に疑われた時点から開始すべきである。
- 3) ケトン食には様々な方法論があるが、方法による効果の差はなく、患者ごとに作りやすい、食べやすいケトン食を選べばよい。
- 4) ケトン食療法が臨床的に有効性を持つだけのケ

トンを生産しているかどうかを客観的に判定するためには、尿中ケトン体定性試験と血中の 3-hydroxybutyrate 濃度を測定する方法がある。前者は家庭でも行うことができる簡便なモニター方法であるというメリットがある。そのため、ケトン食療法中には患者家族にも適宜尿ケトン体定性試験を行ってモニターすることを勧めるべきであろう。尿中ケトン体は少なくとも 2+以上が好ましい。一方、尿中ケトン体定性値だけではケトン体が十分量であることを必ずしも示すことができないので、適宜血中 3-hydroxybutyrate 濃度を測定し、その濃度を少なくとも 2.5 mM 以上にすべきである。発達途上の脳の発達のためには 5 mM 程度の濃度が必要という説もあり、今後の課題である(5)。

5) ケトン食療法は他の療法と異なり、病院に於いては調理師が、家庭に於いては家族がそれを調理できなければ行うことができない療法である。今回の調査でも GLUT1DS が確定診断されているにもかかわらず、院内でケトン食を作ることができないという理由で治療が行われなかった例があった。従って、ケトン食療法を成功させるためには、医療従事者のもとより、栄養士、調理師、患者家族にケトン食の理論と方法を啓蒙していくことが極めて重要である。

#### E. 結論

GLUT1DS の確定診断を受け、ケトン食療法を行った 25 例の患者についてケトン食の方法、効果の評価した。ケトン食療法の方法に関わらず、無効例はなく、全体の 87.5%が有効ないし著効を示した。血中の 3-hydroxybutyrate の濃度と臨床効果との相関は明確ではなく、0.55 mM でも著効を示す例があった。しかし、有効、著効全てが含まれるのは 2.5 mM 以上であり、この濃度以上になるようにケトン食を設定することが望ましい。ケトン食療法は極めて有効であり、その後の知能発達にも有利に作用すると思われるので、ケトン食療法は GLUT1DS が臨床的に疑われた時点で直ちに開始すべきである。

#### F. 参考文献

1. De Vivo DC, Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(11):877-80. Epub 2008/11/08.
2. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:46-9. Epub 2008/12/17.
3. Klepper J, Diefenbach S, Kohlschütter A, Voit T. Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):321-7. Epub 2004/02/11.
4. Klepper J, Scheffer H, Leidencker B, Gertsens E, Binder S, Leferink M, et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT 1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatric*

s. 2005;36(5):302-8. Epub 2005/10/12.

5. Fujii T, Ho YY, Wang D, De Vivo DC, Miyajima T, Wong HY, et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. Brain Dev. 2007;29(2):92-7. Epub 2006/09/05.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fujii T, Ho YY, Wang D, De Vivo DC, Miyajima T, Wong HY et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. Brain Dev 2007;29:92-7.

2. Fujii, T, Morimoto M, Yoshioka H, Ho YY, Law PPY, Wang D, De Vivo DC. T295M-associated Glut1 deficiency syndrome with normal 3-OMG uptake. Brain Dev 2011;33:316-20.

##### 2. 学会発表 (抄録)

Fujii T, Morimoto M, Yoshioka H, Ho YY, Law PPY, Wang D, De Vivo DC. Clinical characteristics of glucose transporter type 1 deficiency syndrome with normal 3-OMG uptake into erythrocytes associated with T295M mutation. 10<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2009, Daegu, Korea.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

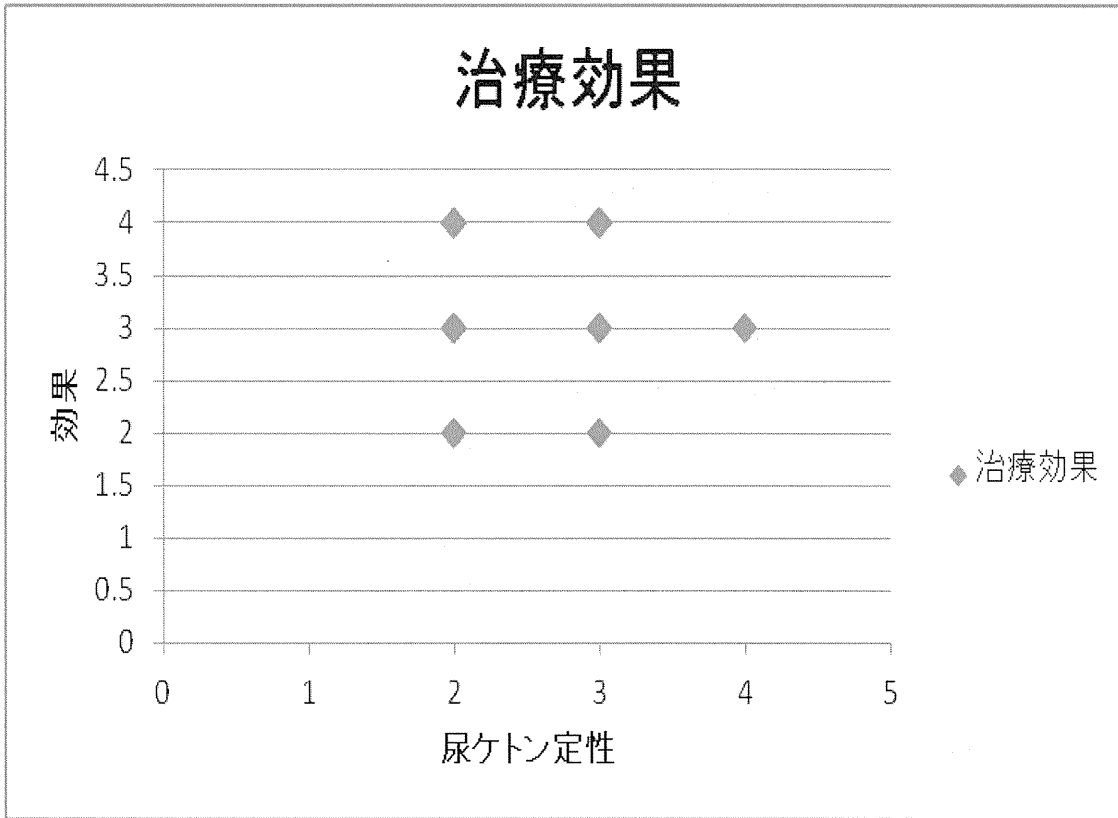
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

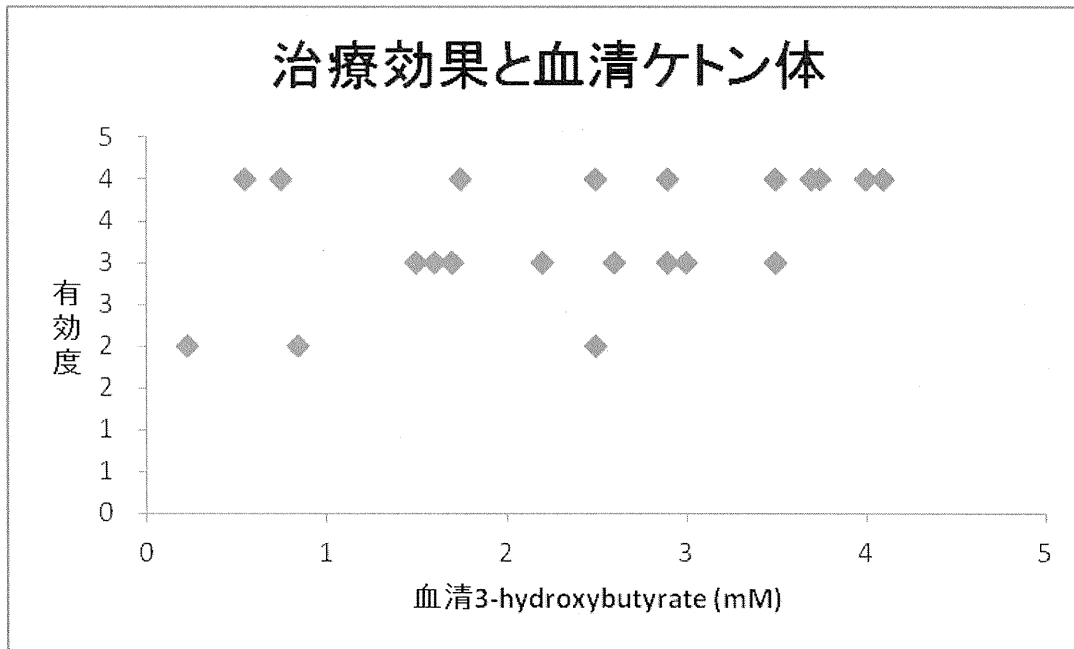
なし

図1. 尿ケトン体定性値と臨床効果。



4, 著効; 3, 有効; 2, やや有効; 1, 無効

図2. 血清3-hydroxybutyrate濃度と臨床効果



# 一次調査票

## グルコーストランスポーター1欠損症症候群 (GLUT-1DS) 第一次疫学調査アンケート返信ハガキ

この度、「平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業研究事業) GLUT-1DSの実態と診断治療指針に関する研究班」ではGLUT1-DS患者の早期発見・早期治療指針の作成の一環として、本邦におけるGLUT1-DSの実態調査を実施することとなりました。

以下のアンケートにご記入の上、ご投函いただけますと幸いです。ご多忙のおり大変に恐縮に存じますが、ご協力お願い申し上げます。なお本研究については東京女子医科大学倫理委員会の承諾を得て実施しております。

➤ 現在、ご診療に当たられているGLUT1-DSの患者様が、

いる(確定 )人・(未確定 )\*人 ・ いない

\*空腹時、早朝、疲労時、運動時などに神経症状が増悪し、髄液糖低値でGLUT-1DSが疑われるがGLUT-1遺伝子検査もしくは赤血球取込み試験がなされていない患者 (いずれかを○で囲い、「いる」場合は人数を御記入下さい)

貴病院名 \_\_\_\_\_ 病院 \_\_\_\_\_ 科

ご担当医名 \_\_\_\_\_

ご住所 〒 \_\_\_\_\_ 都・道・府・県

お電話番号 \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ E-Mail \_\_\_\_\_

「いる」とご回答をいただきました先生におかれましては、早期診断・ケトン食による早期治療指針作成のため、二次調査にご協力いただけますでしょうか。

諾 ・ 否 (いずれかを○で囲ってください)

よろしく願いいたします。

お問い合わせ先: GLUT-1DSの実態と診断治療指針に関する研究班  
東京女子医科大学小児科 小国弘量 [hoguni@ped.twmu.ac.jp](mailto:hoguni@ped.twmu.ac.jp)  
東京都新宿区河田町8-1 TEL 03-3353-8111

## GLUT1-DSの実態調査に関する二次調査票

(施設内匿名化番号) No. \_\_\_\_\_

先生の御名前			
御所属施設名	病院		科
記載年月日	平成	年	月 日

記載 あるいは いずれかに○を付けてください。

性別	1. 男 2. 女	出生地(都道府県)	
家族内発症	1. あり(続柄 )	現在の年齢	__歳 __ヵ月
	2. なし 3. 不明	発症年齢	__歳 __ヵ月
GLUT1の診断	1. 確定 2. 疑い	診断時年齢	__歳 __ヵ月
確定診断法	1. 遺伝子診断 2. 赤血球 3-OMG 取込試験 3. その他( )		
併診施設	1. あり( ) 2. なし 3. 不明		

### 家族歴

別の個人調査票での記載をお願いいたします。(施設内匿名化番号) No. \_\_\_\_\_

### 既往歴

周産期異常	1. あり( ) 2. なし 3. 不明
出生時情報	在胎__週に出生。 出生時体重__g、 身長__cm、 頭囲__cm

### 初発症状

	詳細	発症年齢
1. 異常眼球運動	1. オプソクローヌス様 2. _____ 3. なし	1. __歳__ヵ月 2. 不明
2. 無呼吸発作	①あり、1. 閉塞性 2. 中枢性 3. 混合型 4. 不明 ②なし	1. __歳__ヵ月 2. 不明
3. てんかん発作	1.あり 症状   2.なし	1. __歳__ヵ月 2. 不明
4. その他	_____	1. __歳__ヵ月 2. 不明



## 臨床症候

てんかん発作	1. あり 2. なし 3. 不明 乳児期に認めた発作型 : _____ 頻度 : _____ に _____ 回 幼児期に認めた発作型 : _____ 頻度 : _____ に _____ 回 学童期に認めた発作型 : _____ 頻度 : _____ に _____ 回 思春期以降に認めた発作型 : _____ 頻度 : _____ に _____ 回 現在の残存発作型 : _____ 頻度 : _____ に _____ 回 ビデオポリグラフでの確認発作型 : _____ Ab, absence seizure; AA, atypical absence; AS, atonic seizure; MS, myoclonic seizure; PS, partial seizure; ES, epileptic spasm; GTS, GTCS
筋緊張低下	1. あり 2. なし 3. 不明
小脳失調	1. あり 2. なし 3. 不明
痙性麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明 a. 四肢麻痺 b. 両麻痺 c. 対麻痺 d. 片麻痺
ジストニア	1. あり 2. なし 3. 不明
不随意運動	1. あり 2. なし 3. 不明 型 : _____ 筋電図での確認 : 1. あり 2. なし
構語障害	1. あり 2. なし 3. 不明
嚥下障害	1. あり 2. なし 3. 不明
脳幹障害	1. あり 2. なし 3. 不明
歩行障害	1. あり 2. なし 3. 不明
感覚障害	1. あり 2. なし 3. 不明
認知障害	1. あり (a. 境界域 b. 軽度 c. 中等度 d. 重度 e. 最重度) 2. なし 3. 不明 知能検査 (検査法 : _____ 発達・知能指数 _____ )
学習障害	1. あり 2. なし 3. 不明
ADHD	1. あり 2. なし 3. 不明
自閉性	1. あり 2. なし 3. 不明
社会性	1. あり 2. なし 3. 不明
親しみやすい	1. あり 2. なし 3. 不明
精神症状	1. あり 2. なし 3. 不明
発作性運動失調	1. あり 2. なし 3. 不明
発作性精神錯乱	1. あり 2. なし 3. 不明
発作性嗜眠・傾眠	1. あり 2. なし 3. 不明
発作性運動麻痺	1. あり (麻痺型 ; _____ ) 2. なし 3. 不明

発作性頭痛	1. あり	2. なし	3. 不明
発作性嘔吐	1. あり	2. なし	3. 不明
睡眠障害	1. あり	2. なし	3. 不明
後天性小頭症	1. あり	2. なし	3. 不明
低身長	1. あり	2. なし	3. 不明
その他	_____		
症候増悪因子	1. 空腹	2. 運動	3. 発熱 4. 不明
	5. 薬剤 ( _____ )	6. 飲食物・その他 ( _____ )	
症候改善因子	1. 食事	2. 睡眠	3. 安静 4. 不明
	5. その他 ( _____ )		

### 検査所見

血液検査異常	1. あり ( _____ )		2. なし	3. 不明
尿検査異常	1. あり ( _____ )		2. なし	3. 不明
髄液糖	歳	[mg/dl]	歳	[mg/dl]
糖 髄液/血液比	歳	[mg/dl]	歳	[mg/dl]
髄液乳酸	歳	[mg/dl]	歳	[mg/dl]
髄液ピルビン酸	歳	[mg/dl]	歳	[mg/dl]
遺伝子変異	検査時年齢	____歳 ____ヵ月	検査施設	
	1. あり (DNA ; _____ 蛋白 ; _____ ) 2. なし 3. 未検 4. 結果未返			
発作間欠期脳波	1. あり 2. なし			
背景脳波徐波化	a. 食事による改善あり b. グルコース静注による改善あり c. とともに改善なし			
てんかん性異常波	乳児期	1. あり (全般性 2.5-4Hz 棘徐波複合 あり、無 : 他所見 ; _____ )	2. なし	
	幼児期	1. あり (全般性 2.5-4Hz 棘徐波複合 あり、無 : 他所見 ; _____ )	2. なし	
	学童期	1. あり (全般性 2.5-4Hz 棘徐波複合 あり、無 : 他所見 ; _____ )	2. なし	
	思春期	1. あり (全般性 2.5-4Hz 棘徐波複合 あり、無 : 他所見 ; _____ )	2. なし	
誘発電位異常	1. あり (a. ABR b. VEP c. SEP )		2. なし	3. 未検
末梢神経伝導検査異常	1. あり (a. MCV b. SCV )		2. なし	3. 未検

頭部 CT	撮像時年齢	____歳 ____カ月 (2歳以下は月齢まで記載)
	1. 異常あり (a. 脳室拡大・大脳萎縮 b. その他: _____) 2. 異常なし 3. 判定困難 (理由: _____) 4. 未検	
頭部 MRI 1回目  (前医も含めて 初回の撮像)	撮像時年齢	____歳 ____カ月 (2歳以下は月齢まで記載)
	1. 異常あり (a. 脳室拡大・大脳萎縮 b. 髄鞘化遅延 c. その他: _____) 2. 異常なし 3. 判定困難 (理由: _____) 4. 未検	
頭部 MRI 2回目	撮像時年齢	____歳 ____カ月 (2歳以下は月齢まで記載)
	1. 異常あり (a. 脳室拡大・大脳萎縮 b. 髄鞘化遅延 c. その他: _____) 2. 異常なし 3. 判定困難 (理由: _____) 4. 未検	
頭部 MRI 3回目	撮像時年齢	____歳 ____カ月 (2歳以下は月齢まで記載)
	1. 異常あり (a. 脳室拡大・大脳萎縮 b. 髄鞘化遅延 c. その他: _____) 2. 異常なし 3. 判定困難 (理由: _____) 4. 未検	
頭部 SPECT	撮像時年齢	____歳 ____カ月
	1. 異常あり (所見; _____) 2. 異常なし 3. 未検	
頭部 PET	撮像時年齢	____歳 ____カ月
	1. 異常あり (所見; _____) 2. 異常なし 3. 未検	
骨年齢	____歳 ____カ月 (撮像時年齢: ____歳 ____カ月)	
成長ホルモン負荷試験	1. 治療適応あり 2. 適応なし 3. 未検	
知能検査	検査時年齢	____歳 ____カ月
	検査名 ( _____ ) DQ/IQ値 ( _____ )	

## 治療法

抗てんかん薬	1. あり (a. 有効 b. 無効 c. 不明)	2. なし
ケトン食	1. あり (a. 有効 b. 無効 c. 不明)	2. なし
その他 ( _____ )	1. あり (a. 有効 b. 無効 c. 不明)	2. なし
無治療	1. はい	

### 抗てんかん薬

有効であった薬	
無効であった薬	
現在使用薬	

### ケトン食

ケトン食開始年齢	歳      カ月
ケトン食治療期間	カ月間
ケトン食の種類	1. 古典的4:1    2. 古典的3:1    3. MCT2:1    4. 修正アトキンス食
尿ケトン定性	a. 4+    b. 4~3+    c. 3+    d. 3~2+    e. 2+    f. 2~1+    g. 1+
有効血清ケトン値	3-hydroxybutyrate _____ [mM]
臨床症状	改善 : _____ 新たに獲得した運動・言語機能 : _____ 未改善 : _____
治療後発作頻度	1. 消失    2. 100-75%減    3. 75-50%減    4. 50-25%    5. 25-0%
食前の増悪症状	1. 消失    2. 改善    3. 残存
検査所見	改善 : _____ 未改善 : _____
治療後脳波検査	1. 背景脳波速波化    2. てんかん波消失    3. てんかん波減少 4. 改善なし
治療後知能検査	検査時年齢    ____歳    ____カ月 検査名 ( _____ )    DQ/ IQ 値 ( _____ )
ケトン食副作用	1. あり ( _____ )    2. なし
治療効果判定	1. 非常に有効    2. 有効    3. やや有効    4. 無効
家族の満足度	1. 非常に満足    2. 満足    3. 不満    4. 非常に不満

### 確定診断前の暫定診断名

1. 脊髄小脳変性症    2. ミトコンドリア病    3. てんかん    4. 周期性嘔吐症候群 5. 原因不明の神経変性疾患    6. その他 ( _____ )    7. 原因不明
--