

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究分担報告書

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群の診療ガイドラインと
総合的な対策について

分担研究者 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 (GLUT-1DS) 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、ケトン食治療が可能な疾患と考えられている。2011 年度の全国実態調査とその後の追加症例もあわせて 2014 年 2 月の時点で 58 名（男 26 例、女 31 例、記載なし 1 例、）の臨床症状を解析した。調査時年齢は平均 12.5 歳（0 歳 1 か月～35 歳 7 か月）で、発症時年齢は平均 0.89 歳（0 歳 0 か月～5 歳 0 か月）に対し、診断時年齢は平均 8.07 歳（0 歳 1 か月～33 歳 3 か月）であった。初発症状は異常眼球運動が 16 例（オプソクローヌス様 10 例、眼振 3 例、等）、無呼吸発作 8 例、てんかん発作 32 例（無熱性けいれん 15 例、ミオクロニー発作 4 例、部分発作 5 例、欠神発作 5 例、等）であった。今回初発臨床症状の分析を行い、早期に髄液検査、遺伝子検査を施行しケトン食を導入可能か検討した。その結果、乳児期発症例では異常眼球運動、繰り返すけいれん発作、無呼吸発作の 3 つの症状に注目し、髄液検査の対象とすべきと考えた。また幼児期以降では空腹時に目立つけいれんや意識消失発作、運動性失調で食後に改善するエピソードに注目する。今回の調査で母子例の存在が明らかになり、軽度の精神遅滞、肥満とてんかんや発作性舞蹈病を合併する成人の中に本症が存在する可能性が明らかになった。世界的に本症候群の臨床所見の多様性が明らかになりつつあり、更なる症例の蓄積が必要である。診断が疑われれば髄液検査を行い髄液糖/血糖比 < 0.45 で *SLC2A1* (GLUT1) 遺伝子検査を行う。髄液検査で基準を満たしていれば入院してケトン食治療導入を行うが、乳児期では 3:1 ケトン乳、その後は修正 Atkins 食が第一候補である。今後の課題としてケトーシスの程度とそれをどの程度の期間維持するかが課題である。成人領域の課題としては、前述の成人領域の未診断例と小児期診断例の成人期での治療方針に分けられた。成人期の問題点としてケトン食治療を何歳まで行うか、高脂血症や成長障害などの副作用の問題が課題となる。診療ガイドラインに関しては、エビデンスの高い無作為化比較試験は皆無であり、今後の研究の進歩が待たれる。

研究協力者

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
—小児神経科医員
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学
—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

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:
以下 GLUT-1DS と略す) は早期治療により慢性の
脳神経系糖欠乏による後遺症が予防されうる可能性
がある。しかしトランスポーター異常症である本症
では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難
である。従ってどのような初発症状に対し、早期に
髄液検査、遺伝子検査を行えるかこの 2 年間で検討
してきた。また親子例の経験より、未診断の成人例

の存在も明らかになった。今回、本邦における全国調査で集められた GLUT1-DS 症例についてその初発症状に注目し、早期診断の可能性、早期治療や成人期に至るまでの治療について検討した。

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。分担研究者の所属する東京女子医科大学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）。

B. 課題の検討

1) 診断基準とガイドライン案

すでに 24 年度報告で GLUT1-DS の診断、治療基準案について報告した（図 1）。初発症状からみた特異な発作は異常眼球運動が 16 例（オプソクローヌス様 10 例、眼振 3 例、哺乳時輻輳 1 例、眼球偏位 1 例、詳細不明 1 例）、無呼吸 8 例（中枢性 2 例、病型不明 6 例）、てんかん発作 32 例（無熱性けいれん 15 例、熱性けいれん 1 例、ミオクロニー発作 4 例、脱力発作 2 例、部分発作 5 例、欠神発作 5 例）であった。実際には発達遅滞が上記の初発症状に先行あるいは併存している例もあるが、発達遅滞が初発症状となるのは 4 例であった。その他に発作性運動失調が 4 例、過眠症が 1 例であった。

発症年齢を見ると異常眼球運動は平均 0 歳 4.5 か月（0 か月～12 か月）、無呼吸は平均 2.6 か月（0 か月～7 か月）であった。てんかん発作は平均 8.6 か月（1 か月～60 か月）で、発作型別に無熱性けいれんが平均 7.1 か月（1 か月～48 か月）、ミオクロニー発作 5.8 か月（2 か月～15 か月）、脱力発作 2 か月（1 か月～3 か月）、部分発作 7.6 か月（1 か月～24 か月）、熱性けいれん 15 か月、欠神発作 24.8 か月（3 か月～60 か月）であった。発達遅滞は平均 7.8 か月（4～12 か月）、発作性の運動失調は平均 29.5 か月（10～48 か月）であった。

本結果を総合すると、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作（けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作）に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。この

ような症状が認められた場合には GLUT1-DS を疑い髄液検査を行う必要がある（図 2）。幼児期では空腹時に目立つけいれん発作や意識消失発作、運動失調で食後に改善、初発臨床症状の重要な点である。これらの症状があれば、必須検査としてまず髄液検査を行い髄液糖/血糖比 < 0.45 であれば SLC2A1（GLUT1）遺伝子検査を行う。現在赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験は積極的には実施されていない。髄液検査の時点で疑われれば入院してケトン食治療導入を行うのがよい。乳児期では 3:1 ケトン乳（ケトンフォーミュラ；明治）、乳児以降では修正 Atkins 食が第一候補で、その他 MCT2:1 ケトン食、古典的 3:1、2:1 ケトン食などが候補である。今後の課題としてケトーシスの程度をどの程度維持するか、何を指標に維持するかという点である（尿中ケトン体のチェックのみでよいか、血清 3-hydroxybutyrate を測定するか、等）。現在、難治てんかんでは尿中ケトン体を定性で+++以上を目指す、本症ではてんかん発作、発作性舞蹈病や失調が抑制できれば暫定的に定性で+～++を目指すしている。

また日常生活の注意として発作性症状に関連してケトン食治療で抑制困難であれば、発作型に応じ抗てんかん薬の併用を行う。ただし GLUT-1 を抑制する可能性のあるフェノバルビタール、ジアゼパム、抱水クロラール使用は避ける。また同様に theophylline、飲食物(alcohol, green tea, caffeine) などにも注意が必要である。最近、バルプロ酸は GLUT-1 を活性化させる働きがある動物実験結果が報告されているので使用が薦められるかもしれない [1]。痙性麻痺やジストニアに関してはリハビリテーション、運動失調には TRH 療法がよいかもしれない。

以上を総合して GLUT1-DS の診療ガイドラインを作成するために 7 つの CQ をあげた（表 1）。いずれの CQ に対しても現在まで無作為化比較試験はなく、すべて症例報告や症例シリーズの記述研究が主体であり、エビデンスレベルの高い研究はない。その理由として、まだ本症候群がまれであること、有効性のある screening 試験が存在しないことがあげ

られるであろう。今後も、まだ本症候群の症例、特徴的臨床症状を含めてスペクトラムが広がる可能性があり、今後の研究の進展を待つ必要がある。

2) GLUT-1DS 母子例の検討

今回、同一家系内の母子例（症例 1-3）を経験した（図 3）。母子とも精神・神経学的に軽症ながら、てんかん発作に加え、母には軽微な“dystonia、傾眠、四肢感覚・運動麻痺”、患児には“運動失調、痙性対麻痺、dyskinesia、dystonia”などの発作性エピソードを認め、安静で改善することが診断の手がかりとなった。母は過去に、“てんかん以外の発作性エピソード”には注目されておらず、てんかん+境界域知能として経過観察されていた。一方、軽度精神遅滞を伴う患児は、現在てんかん発作は認めず、“発作性 dyskinesia、運動失調が中核症状”であった。同じ遺伝子変異をヘテロ接合性に持つ母子が異なる臨床経過を呈した。また症例 3 は、母肥満で妊娠後期まで受胎に気づかれずに出生。現在、生後 6 か月で精神運動発達正常、神経症状なし。津守稲毛式乳幼児精神発達検査 DQ=105 であった。脳波検査では異常なし。髄液検査で髄液/血液 糖比 0.41 (< 0.45) であった。GLUT-1 DS 軽症例で、食事の頻回摂取により自衛的に自覚的不調を改善し、肥満に至った症例報告もあり、この母子例も肥満があることよりその説を支持しているのかもしれない。

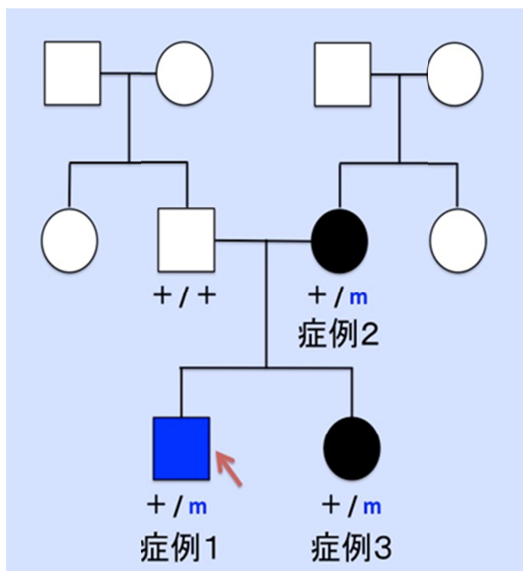


図 3. 症例 1-3 の家系図

3) 成人領域の課題

成人領域の課題としては、成人領域の未診断例と小児期診断例の成人期での治療方針に分けられる。前述の母子例をみるように家族性の本症では一般的にてんかんや発作性舞蹈病と軽度の精神遅滞を伴うような軽症例が多い。つまり成人未診断例の中にはこのような中核症状をもつような典型例ではなく、軽症例が多いと想定される。子どもが診断されて初めて親も診断されるという可能性がある。前述のような頻回食、肥満という特徴も手掛かりとなるのか今後の症例の蓄積が必要であり、多施設共同ネットワークを駆使した症例登録が不可欠となる（図 4）。

小児期診断例の成人期の問題点としては、ケトン食治療を何歳まで続けるのかが問題となる。脳の成長からみてグルコースの需要が最低となる 16 歳頃まででよいという説と、理論的にみて必要があれば成人期でも続けるという説がある。ケトン食を成人期まで続けるのは困難を伴うが修正 Atkins 法ならば何とか可能かもしれない。

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系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。現在までに、欧米を中心に約 200 例の症例報告がある。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。今回までの全国調査では、GLUT1DS 確定例、疑い例を合わせて 58 例確認で

きている。暫定的な診断・治療基準を作成してきたが症例数が少ないため、高いエビデンスの必要なガイドライン作成には困難を伴う。最も重要な早期診断とケトン食の早期導入に関しては、古典的な重症例に関する初発臨床症状は集積してきた。しかしここ 2-3 年で多くの非典型群の存在、てんかん発作を合併しないもの、不随意運動発作（振戦、交代性片麻痺、発作性労作誘発性ジスキネジア等）が主体となるもの、母子例からはほとんど臨床症状がない例、学習障害や不器用など非常に軽微なものが発見されてきた[2]。本邦からも橋本ら[3]が 2 母子例を報告しており、我々の 1 例を含めて 3 家系ともに母親の臨床症状は軽く、発端者が診断されるまで未診断であったが、2/3 例でけいれん発作の合併があった。成人軽症例の診断は非常に困難を伴うことが予想された。成人期のケトン食治療に関しては、てんかんの治療でも継続しているように不可能ではない。実際、修正 Atkins 食でも、成人の場合、ケトーシスを継続させることは可能と考えられた。しかしながら成人長期の副作用に関しては未知の部分もあり今後の検討を要する。

トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従って、現時点では、乳児期早期の特徴ある臨床症状から髄液検査を早期に行う必要がある。今回の研究の結果、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作（けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作）に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。遺伝子検査には一定の時間がかかるために髄液検査で診断基準を満足するようならすぐにケトン食治療を導入する必要がある。また髄液検査が境界領域の場合でも、あるいは遺伝子検査で陰性でもその臨床症状や臨床経過（発作性神経学的症状の空腹時での悪化および食後の改善など）があればケトン食治療の反応を 4~6 週間ほどみるべきとされている[4]。現在、日本小児神経学会共同研究支援を受け、研究協力施設（委員）、患者会とコア診療ネットワークを作り新たな症例の症例登録作業を行い、多数例の症例分析により本症候群の診断・早期治療体制を整え、症例コホートの分析よ

り、ケトーシスの程度、長期の成人期までのケトン食治療の可否等、検討する必要がある。今後、また髄液以外の簡便な生化学的マーカー等の発見につながる努力をしていく必要がある。

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。トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。典型例の早期診断として、乳児期の異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作（けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作）、筋緊張低下、発達遅滞に際しては早期に髄液検査を行い髄液糖/血糖比 < 0.45 であれば *SLC2A1* (GLUT1) 遺伝子検査とケトン食治療導入を行うのがよい。今後の課題として、ケトン食治療のケトーシスの程度、期間、それ以外の治療法など検討していく必要がある。診断・治療のガイドラインに関してはエビデンスの高い研究が乏しい中で治療が優先的に行われる必要がある。

文献

- [1] Kim SK¹, Yang H, Pascual JM, De Vivo DC. Valproic acid enhances glucose transport in the cultured brain astrocytes of glucose transporter 1 heterozygous mice. J Child Neurol. 2013; ;28(1):70-6.
- [2] Pearson TS¹, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 ;13(4):342.
- [3] Hashimoto N¹, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, Tominaga K, Nabatame S, Mogami Y, Takahashi Y, Imai K, Yanagihara K, Okinaga T, Nagai T, Taniike M, Ozono K. *SLC2A1* gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. J Hum Genet. 2011;56(12):846-51.

[4] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012 ;100(3):272-7.

F.健康危険情報

特に報告されていない。

G.研究発表

(1)論文発表

[1]Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures.

Handb Clin Neurol. 2013;111:641-52.

[2]Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy).

Handb Clin Neurol. 2013;111:627-33.

[3]Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group.

Brain Dev. 2013 ;35(8):786-92.

[4]Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):778-85.

[5]Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients.

PLoS One. 2013;8(2):e56120.

[6]Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. *Journal of Policy and*

Practice in Intellectual Disabilities 2013;10:89-92.

[7]Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Shioda M, Osawa M. A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev.* 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]

[8]Tsuda Y, Oguni H, Sakauchi M, Osawa M. An electroclinical study of absence seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print] *Epilepsy Res.* 99:28-37,2012.

[9] Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev.* 2012 Mar 2. [Epub ahead print]

[10] Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy.

[11]佐藤孝俊、伊藤康、小国弘量、衛藤薫、藤井明子、大澤真木子。発作性労作誘発性ジスキネジアの小児の1例。 *脳と発達* 44(3):244-248,2012

[12] 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.

[13]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.

[14] 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

2.学会発表(抄録)

[1]小国弘量。小児難治性てんかんのトピックス。第55回日本小児神経学会抄録集 S203 2013

[2]小国弘量。小児良性部分てんかんとその Atypical evolution。第47回日本てんかん学会マラソンレクチャー てんかん研究 2013;31:298.

[3]Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.

[4] Oguni H. Semiology in Epilepsy Diagnosis. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[5] Oguni H. Treatment Strategies for Refractory Epilepsy of Childhood. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[6] Oguni H. Ketogenic diet for specific epileptic syndromes - Long-term experiences in TWMU - . Pre-congress workshop on Ketogenic Diet. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14 September 2013.

[7]小国弘量. 小児難治性てんかんの治療戦略. 第54回日本小児神経学会抄録集 S100 2012

[8]Oguni H. Drop attacks in generalized epileptic syndromes – What to look for?

ECE Forum: The horror of falls: revisiting epileptic drop attacks, 10th European Epilepsy Congress Mon, Oct 1. 2012

[9]小国弘量. 小児神経科の立場からてんかん診療連携を考える。第46回日本てんかん学会

「てんかんの診断・治療連携」イブニングセミナー
2012年10月11日都市センターホテル.

[10] Oguni H1, Ohtsuki T2, Kobayashi K3, Inoue Y4, Watanabe E5, Sugai K6, Takahashi A2, Hirose S7, Kameyama S8, Yamamoto H9, Baba K10, Baba H11, Hong S-C12, Kim H-D13, Luan G14, Won T-T15, 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
29th International Epilepsy Congress, Rome Italy, Sept 2011.

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 欠損症症候群 (GLUT-1DS) の診断・治療手順案 1

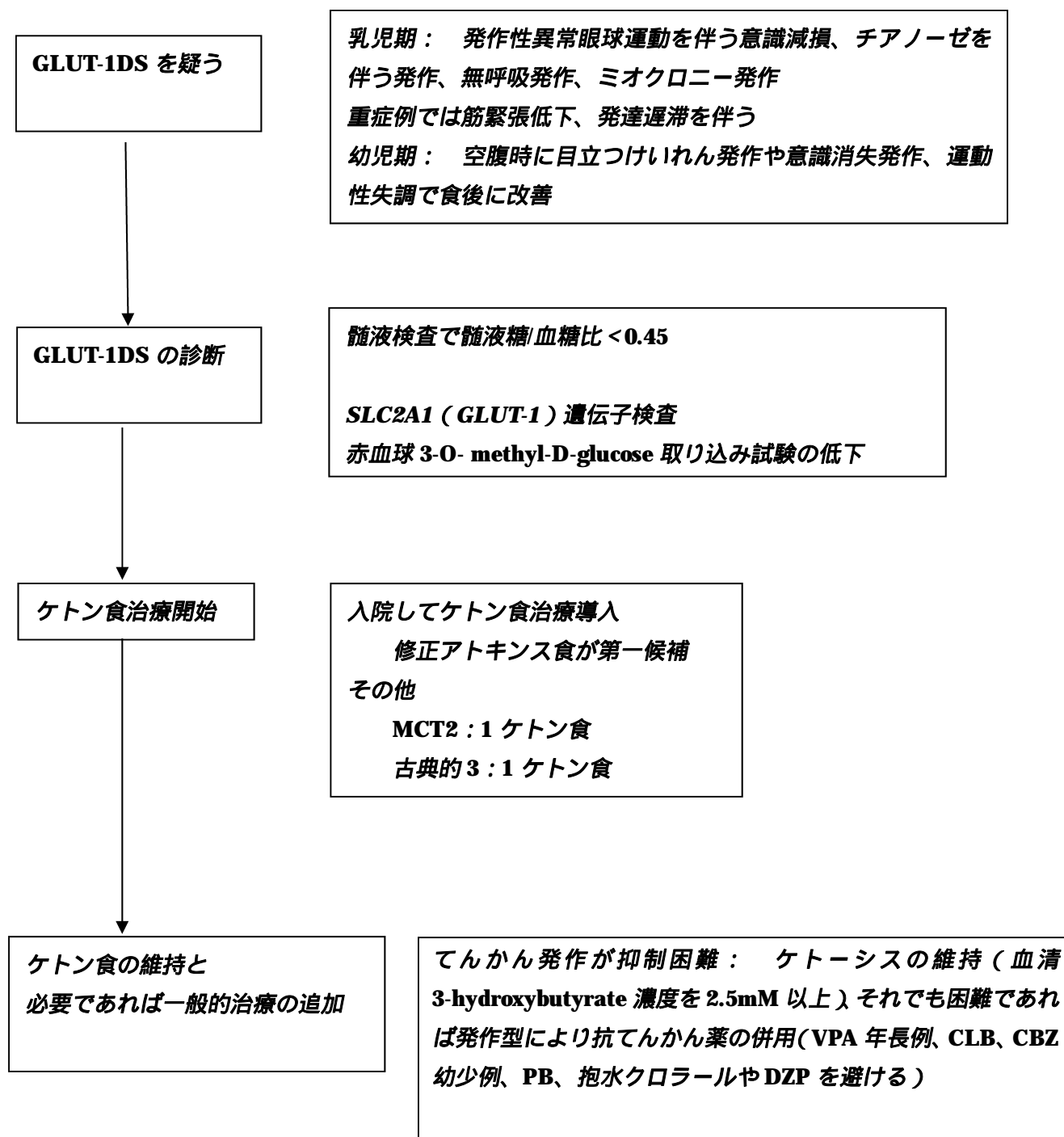


図2. グルコーストランスポーター1欠損症症候群 (GLUT1DS) の診断・治療手順案2

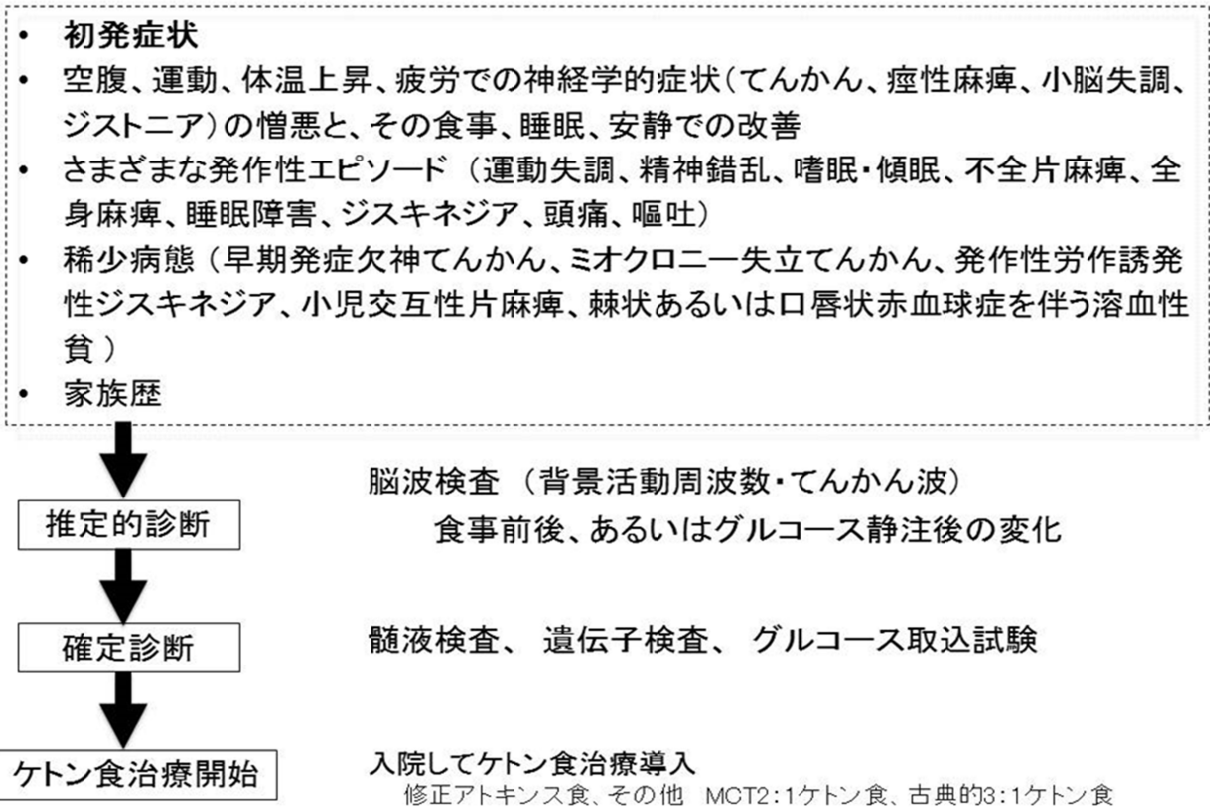


表1. 診療ガイドラインCQ

- CQ1 乳幼児期にGLUT1-DSを示唆する臨床所見は何か。何か最も重要な所見か。
- CQ2 GLUT-1DSを疑った場合にまずどのような検査を施行すべきか。
- CQ3 てんかん患者の中でどのような特徴があればGLUT1-DSを示唆するか。
- CQ4 Movement Disordersの患者で、どのような特徴があれば髄液検査を施行するか。
- CQ5 GLUT1-DSが強く示唆された患者に対していつ、どのようなケトン食治療を実施するか。
- CQ6 ケトン食治療は、どのようなタイプのケトン食を使用するか、何を指標に続けいくのか。
- CQ7 ケトン食治療法は、何歳まで継続すべきか。