

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

GLUT-1 欠損症患者の重症度分類と生涯にわたる治療法についての問題

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、ケトン食療法による治療が可能な疾患と考えられている。表現型スペクトラムは多彩で、最近の研究ではてんかんの重症度の高い順より乳幼児難治てんかん、症候性ミオクロニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、部分てんかん、特発性全般てんかんを合併し、運動障害のそれではジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアを併存する。そのため乳児期発症の典型群のみではなく、稀少病態（早期発症欠神てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺等）にも注意する必要がある。そのため本症の臨床重症度分類を作成するためには軽症例や稀少病態に考慮する必要がある。平成 23 年度の全国実態調査による日常生活動作の分析では、約 15%の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が 40%にみられた。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性でほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例の多くでは社会的不利はありつつも未診断のまま通常の社会生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。多くの症例はその中間位に存在する。GLUT-1 DS 患者の生涯にわたる治療法の問題として、現時点では、ケトン食療法が標準的な治療で生涯継続する必要があるが、経済的な問題、養育者（特に調理者）の負担、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）の問題、TRH 療法などの新たな治療法の可能性、キャリアオーバー例に対し全身管理をどの診療科が担うかの問題がある。

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 准教授  
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委員  
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

ルコースの中枢神経系への取り込み障害から生じる代謝性脳症で、ケトン食療法が有効な疾患と考えられている[1]。最近までの研究報告をみると本症候群の臨床症状や重症度は当初報告された以上に多彩で軽症例から重症例まで存在することが明らかになってきている[2-5]。2013 年度班報告で記載したように我々が行った全国調査では乳児期発症例が圧倒的に多いことは事実ではあるが、一部で特発性てんかんや発作性不随意運動のみで本症の典型群とは異なる臨床症状の患者も認められた。特に家族例においてそのような症例が一部観察された[6]。このような軽症例は神経内科や精神科領域において不随意運動やてんかん、精神遅滞の成人例として診断がつかずに

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 (GLUT-1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグ

潜在している可能性もある。軽症例のてんかん発作、不随意運動、学習障害や発達障害に対しても、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うる可能性がある[7]。本症で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、早期治療が普及することにより障害が最低限に抑制される可能性がある[8]。患者が将来的に様々な程度に生活の自立と就労が可能となれば、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可能性がある。今回は、我々は GLUT-1DS 患者の重症度分類と生涯にわたる治療法について文献的考察を加え検討した。

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。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）。

## B. 課題の検討

### 1) 治療ガイドラインの改定の方向性

古典的 GLUT-1DS だけでなく、軽症例（軽度の知的障害）や稀少病態（早期発症欠神てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺、棘状赤血球症や口唇状赤血球症を伴う溶血性貧血）の報告が増加している。そのため GLUT-1DS の表現型スペクトラムは、てんかんと運動障害の二つの軸によりその重症度を分類することが可能である。てんかんでは、重症な順より乳幼児難治てんかん、症候性ミオクロニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、部分てんかん、特発性全般てんかんを合併する[2-5,7]。運動障害のそれではジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアの順となろう（図 1）。

結論として、初発症状（乳児期早期発症てんかん、異常眼球運動や無呼吸発作）、空腹、運動、体温上昇、

疲労で憎悪する神経学的症状（てんかん、痙性麻痺、小脳失調、ジストニア）とその食事、睡眠、安静での改善、さまざまな一過性の発作性エピソード（運動失調、精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、ジスキネジア、頭痛、嘔吐）さらに稀少病態（早期発症欠神てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺）があれば本症を疑い、脳波検査（背景活動周波数・てんかん波）、食事前後、あるいはグルコース静注後の変化をみる。そして髄液検査（髄液/血液糖比 < 0.45）にて低髄液糖を確認し、遺伝子検査、グルコース取込試験で確定診断する[8,9]。

### 2) GLUT-1DS の予後

てんかん発作は小児期の重要な所見であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失する傾向が強い。一方、痙性麻痺や運動失調などの運動障害、発作性労作誘発性ジスキネジアや他の発作性症状が、思春期以降に新たに出現したり、小児期から認めていれば悪化したりすることもある。認知機能は一生を通じて固定しており、知的退行はないとされる[10]。

平成 23 年度の全国実態調査より今回 GLUT-1DS 患者の日常生活動作（ADL）について検討した。年齢分布は 3-35 歳で、46 名中 42 名は *SLC2A1* 遺伝子解析、赤血球取込試験で確定診断されていた。本調査における GLUT-1DS 患者の日常生活動作の分析では、約 15% の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が 40% にみられた（図 2）。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性でほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。自閉性に乏しく社会性があり、親しみやすい性格である。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例では社会的不利はあるが未診断のまま通常の社会生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。古典型（GLUT-1 脳症）の成人期の臨床像は、症例数が限られ検討できなかった。

### 3) 成人期 GLUT-1DS 患者の診療体制についての問題点

小児期に診断され、ケトン食療法が開始された症例が成人期に向かっていくにつれて様々な問題が浮かび上がってきている。(1)ケトン食療法の継続(食費;調理者が母のみ;外出制限;高脂血症・高尿酸血症 など)、(2)医療費助成(難病指定なし;ケトン食の保健適応なし、明治 817-B(ケトンフォーミュラ)の無償提供は 20 歳まで)の問題、(3)キャリアオーバー患者の成人診療科への移行の問題(多くの患者で複合的症状がある)、(4)ケトン食未実施症例の過食・肥満(生活習慣病)等の問題である。

### 4) 重症度分類について

本症の重症度分類は、他疾患、特に類似の神経変性疾患の中で既存の背髄小脳変性疾患、多系統萎縮症の分類が参考となる。前者では重症度を 5 段階に分け(厚生労働省運動失調症調査研究班による SCD 重症度分類 1992 年)下肢機能障害では独立歩行可、介助歩行可、常時介助歩行(つたい歩き)、車椅子移動、臥床状態、さらに上肢機能障害の程度(手の使い方の拙劣さ)、会話障害(聞き取りが可能か)も 5 段階に分けている[11]。治療前の本症ではこの分類で 度(中等症) IV 度(重症)が中心である。日本語版 modified Rankin scale での判定ではグレード 2~5 となり、軽度から重度の ADL 障害を示した[12]。また多系統萎縮症では、パーセルインデックス(基本的生活動作)の 10 項目で採点化しているが[13]、同様に 50 点前後が多い。また重症例では大島の分類が参考となる。重症度分類の参考となる情報については主に社会的不利なく、自立できるかどうか、本症の病型では固定神経症状も、発作性神経症状も社会生活に不利であり、GLUT-1 脳症(古典型)と 軽症あるいは稀少病態例のようにかなりの ADL の違いが存在するなど問題も多い。また精神遅滞に関して精神障害用の診断書の日常生活能力の判定が適用でき、障害等級 1-2 級(手帳 1-2 級、障害基礎年金 1-2 級)が多いと考えられる。

### 5) GLUT-1DS 患者の生涯にわたる治療法の問題

脳のグルコースの利用は、胎生期・出生時には低く、出生後に増加、3 歳頃をピークに高めで維持し、10 歳代に入り減少するとされるが、臨床症状発現のリスクは胎児期や新生児期には少なく、遅れて乳幼児期以降に高まる。そのため治療の工夫として下記のような治療法の工夫がなされている。

(1) 年齢に合わせたケトン食の選択:ケトン食の方法として図 3 のような長期摂食が可能なケトン食が推奨されている。

(2) GLUT-1DS に対する TRH(プロチレリン)療法の試み:我々は、典型 2 例と軽症典型 2 例に対し、TRH 0.05mg/kg(最大 2mg/回)を 1 日 1 回連日点滴静注、1クール(2週間)施行。静注 TRH 療法終了後、典型 2 例は 1~2 か月間、軽症典型 2 例は退院後も効果が持続した。経口 TRH(タルチレリン)療法を開始した典型 2 例と軽症典型 2 例では現在も効果は持続している。この軽症典型 1 例で、糖質摂取量を増量し、現在はケトン食療法なしで生活に支障はない。

しかしながら GLUT-1DS 患者の生涯にわたる治療法の問題として、現時点では、ケトン食療法が標準的な治療で生涯継続する必要があるが、経済的な問題、養育者(特に調理者)の負担、副作用(高脂血症・高尿酸血症など)の問題がある。TRH 療法は、軽症例ではケトン食療法に依存しなくてもすむ可能性があるし、典型例においてはケトン食の軽減化はかれる可能性がある。また成人診療科ではケトン食に精通していないため、キャリアオーバー例に対し全身管理をどこが担うかの問題がでてきている。

### D. 考察

トランスポーター異常症である GLUT-1DS では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。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、発達遅滞などの併存が重要であり、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とされる[8]。しかしながら最近の研究では、表現型スペクト

ラムが多彩で、てんかんでは、乳幼児難治てんかん、症候性ミオクローニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、部分てんかん、特発性全般てんかんと多彩なてんかん症候群の表現形をとり、運動障害では重度の順よりジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアを併存するとされている[2]。また多くの稀少病態（早期発症欠神てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺）等にも注目する必要がある[14-16]。本症の重症度分類に関しては、平成 23 年度の全国実態調査による日常生活動作の分析では、約 15%の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が 40%にみられたように臨床予後にも幅がある。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性ではほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例においては、社会的不利は存在しつつも未診断のまま通常の社会生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられ、多くはその中間にあたる重症度と考えられる。これらの臨床予後に関して早期のケトン食療法導入が予後を改善する可能性があり、その早期発見、早期治療を徹底させる必要がある。

今後の GLUT-1 DS 患者の生涯にわたる治療法の問題として、現時点では、ケトン食療法が標準的な治療で生涯継続する必要があるが[17]、経済的な問題、養育者（特に調理者）の負担、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）の問題がある。新たな治療法として今回 TRH 療法を試みたが、中、軽症例に対しては今後、治療法の選択肢になろう。成人期の問題点として先天性代謝異常症一般にも当てはまることであるが稀少代謝異常症の全身管理を小児科より成人科に移行することの困難性もあり、どのように移行を進めていくか課題も多い。

文献

- [1] De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991; 325: 703-9.
- [2] 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**: 432-440.
- [3] Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53: 1503-10.
- [4] Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; 72: 807-15.
- [5] Striano P, Weber YG, Toliat MR, Schubert J, Leu C, Chaimana R, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2012; 78: 557-62.
- [6] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev [Epub ahead of print]* 2014.
- [7] Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Lefterink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010; 133: 655-70.
- [8] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-7.
- [9] Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Gobbi G. Glut1 deficiency: when to suspect and how to diagnose? *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16: 3-9.

[10] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al: GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol*. 2014; 261: 589-599.

[11] 平山恵造 . 厚生省運動失調症調査研究班平成 3 年度研究報告書 1992, 1-5.

[12] 篠原幸人 , 峰松一夫 , 天野隆弘 , 大橋靖雄 . mRS 信頼性研究グループ . modified Rankin Scale の信頼性に関する研究-日本語版判定基準書および問診表の紹介 . *脳卒中*. 2007; 29: 6-13.

[13] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965; 14: 61-5.

[14] Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012; 53: e204-7.

[15] Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, Della Giustina E, Buti D, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol*. 2011; 68: 1152-5.

[16] Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-44.

[17] Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53: 658-63.

## 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] 塩田 睦記, 小国 弘量. 【けいれん・意識障害】ピンポイント小児医療 けいれんに関する知識 てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発 *小児内科* 2014; 46: 1221-1225

[2] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】 先天代謝異常 膜輸送系の異常 グルコーストランスポーター1 欠損症候群 *日本臨床(別冊神経症候群 III)* 2014: 823-826.

[3] 伊藤 進, 小国 弘量. 【てんかん-基礎・臨床研究の最新知見-】 てんかんの治療 小児てんかんの治療 *日本臨床* 2014; 72: 845-852

[4] 伊藤 進, 小国 弘量. 【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】 自己免疫性疾患 その他の炎症性疾患 免疫介在性脳炎 Rasmussen 脳炎 *日本臨床(別冊神経症候群 II)* 2014: 728-731.

[5] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev* [Epub ahead of print] 2014

[6] Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev* [Epub ahead of print] 2014

[7] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev*. [Epub ahead of print] 2014.

[8] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 VI (第 2 版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター 1 (GLUT-1) 欠損症候群. 別冊 *日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31*. 2014: 464-467.

[9] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 (第 2 版) -その他の神経疾患を含めて-先天代謝異常症-】 別冊 *日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28*, 2014:823-826.

[10] 小国 弘量. 【神経症候群 VI (第 2 版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー(失力)脱力発作 てんかん. 別冊 *日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31*. 2014: 122-125.

## 2.学会発表(抄録)

[1] 小国弘量. 診断、治療に苦慮する小児てんかんのマネジメント (ACTH、ケトン食).

第70回東海てんかん集談会、2014年2月1日 グランドホテル浜松 2F「飛鳥」

[2] 小国弘量. 小児てんかんの薬物治療-レベチラセタムを中心に- Living with Neurological Disorders. ホテル阪急インターナショナル 4F「月華」 平成26年6月4日

[3] 小国弘量. 小児科医から見た治療連携の必要性 関東てんかん治療フォーラム、会場：御茶ノ水の山の上ホテル 7月14日(月)19時~

[4] 小国弘量. てんかん発作とその診かた.

第24回日本小児看護科学会共催セミナー

2014年7月21日 タワーホール舟堀

[5] 小国弘量. 若年性ミオクロニーてんかん ラジオ NIKKEI「医学講座」

2014年7月23日収録

[6] 小国弘量. てんかん性脳症の診断と治療を巡って. 第10回日本てんかん学会近畿地方会特別後援、2014年8月2日(土)大阪大学中之島センター

[7] 小国弘量. てんかん症候群と臨床神経生理学の昔、今、将来。 第487回日本てんかん学会会長講

演。てんかん研究 2014;32:123.

[8] Hirokazu Oguni. Clinical and EEG evolution of Rasmussen's encephalitis. Preongress

symposium: Update of Rasmussen syndrome

第48回日本てんかん学会プレングレス

てんかん研究 2014;32:133.

[9] 伊藤康, 小国弘量など. グルコーストランスポーター1欠損症症候群4例に対するTRH療法の検討. 第56回日本小児神経学会学術集会. 2014年5月29日. 浜松.

[10] 伊藤康, 小国弘量. グルコーストランスポーター1欠損症46例の日常生活動作について. 第40回日本重症心身障害学会学術集会 2014年9月27日. 京都.

## 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. GLUT-1欠損症の表現型スペクトラム

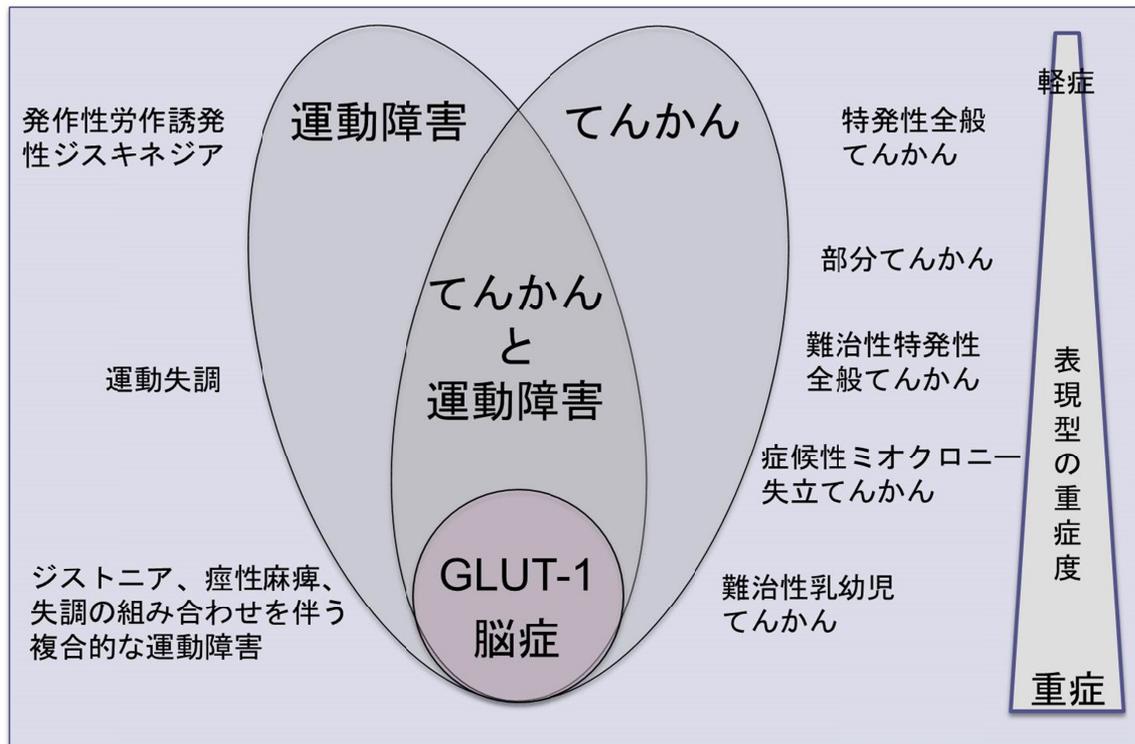


図2. GLUT-1欠損症患者の日常生活動作 (ADL)

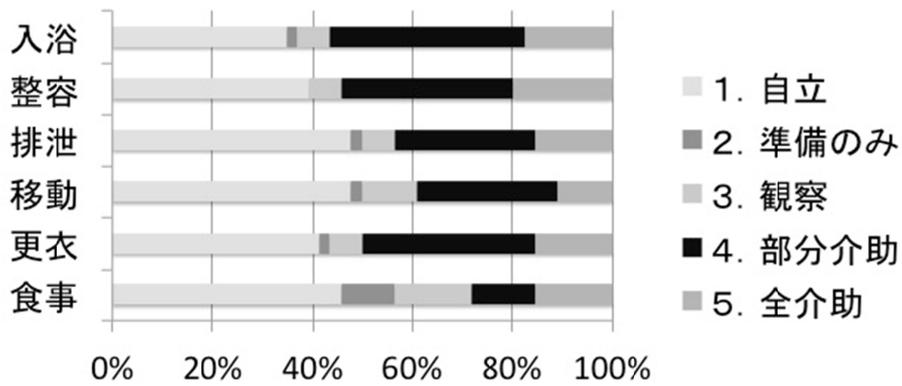
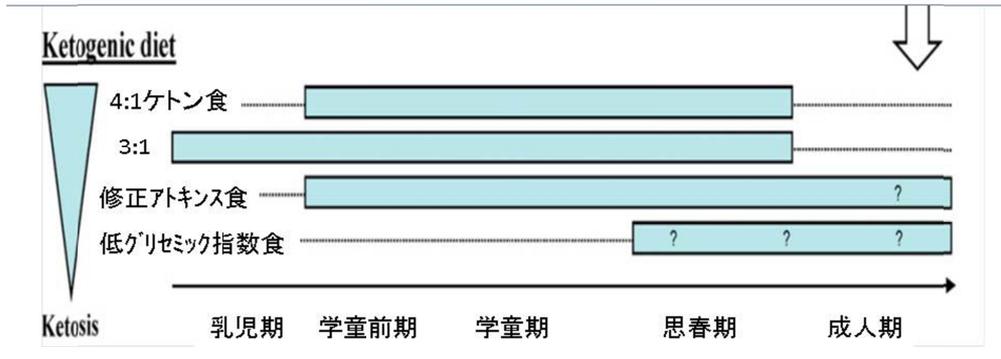


図3. GLUT-1欠損症の年齢別食事療法

*Klepper: Epilepsy Res (2011)*



3:1ケトン食は発作抑制に十分で、成長期にある乳幼児期に推奨。  
学童期・思春期では修正アトキンス食のよい適応。  
PED例や成人例では、修正アトキンス食あるいは低グリセミック指数食が実際の。  
どのケトン食を導入するかは、患者・家族のコンプライアンスも考慮して選択。