

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

成人期 GLUT-1 欠損症患者の状況と診療体制の現状

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。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。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。成人期に移行するにあたり様々な問題が提起されているが、特に 1) ケトン食療法の継続（献立の作成、調理者の負担、高脂血症・高尿酸血症の副作用など）、2) 医療費助成（ケトンフォーミュラ [明治 817-B] の適応疾患になるもケトン食自体には保険適応がないためその献立作成は地域、病院により困難を伴う；ただし 2015 年度より指定難病となり、医療費助成の対象となった）、3) キャリーオーバー患者の成人診療科への移行（多くの患者で複合的症状がある）、4) ケトン食未実施軽症例の過食・肥満（生活習慣病）等の問題である。また家族例における問題点として治療の核となる軽症例の罹患母親の養育能力の問題より、早期のケトン食治療導入や継続が困難なことがある。どのような形で社会的なサポートを行っていくかが重要となってくる。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希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連携の困難性もある。病院内に移行外来の設置や連携できる内科医とのネットワークをどのように作っていくかが今後の課題である。

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 病院長

じる代謝性脳症で、ケトン食治療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 [2-6] (図 1)。2014 年度班報告で記載したように我々が行った全国調査で分析すると、診断前における SCD 重症度分類 [7] では 度 (中等症) 度 (重症) が中心であった。また精神遅滞に関しては精神障害用の診断書の日常生活能力の判定で障害等級 1-2 級 (手帳 1-2 級、障害基礎年金 1-2 級) が多かった。今後、早期診断、早期治療介入により重症度が改善していくかどうかは今後の検討課題であるが、本症の生命予後自体は悪くないため乳児から小児期にかけて診断されてきた患者も、また実際、成人期に診断さ

A. 研究目的

グルコーストランスポーター 1 欠損症候群 (GLUT-1DS) は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースの中枢神経系への取り込み障害から生

れた患者も含めて成人期の診療をどうしていくかも大きな問題となってきた。特に家族例や特発性てんかん、発作性不随意運動のみで本症の典型群とは異なる軽症の GLUT-1DS 患者の思春期から成人期における治療、診療体制について検討していく必要がある。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潜在している可能性があり、小児科とどのように連携していくかも大きな課題である。今回、我々は成人期 GLUT-1 欠損症患者の状況と診療体制の現状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：2745）。

B. 課題の検討

1) GLUT-1 欠損症の生活能力

Leen らは、患者の生活能力として 1) 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、2) 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、3) 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、4) 社会性があり、親しみやすい性格である、の 4 点を特徴として挙げている[8]。またその長期予後として 1) てんかん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、2) 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、3) 認知機能は一生を通じて固定しており、知的退行はない、としている[6]。これは本邦で行った平成 23 年度の全国実態調査における GLUT-1DS 患者の日常生活動作 (ADL) でも同様の事実が明らかとなっている[9]。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。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世界生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。

2) 成人期 GLUT-1DS 患者の診療体制についての問題点

2014 年度報告書でも挙げたように小児期に診断され、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(献立作成、調理者 (母) の負担 ; 高脂血症・高尿酸血症の副作用など)、2) 医療費助成に関しては 2015 年度より GLUT-1DS が指定難病となり、医療費助成の対象となった。2012 年度にケトンフォーミュラ (明治 817-B) が登録ミルクに指定されるも、ケトン食自体に治療食としての保険適応がないため、その献立作成には地域、病院により困難を伴うことがある、3) キャリー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) ケトン食未実施軽症例の過食・肥満 (生活習慣病) 等の問題である。

3) グルコーストランスポーター 1 欠損症の家族例で浮かび上がった問題点

GLUT-1 欠損症では、*SLC2A1* 遺伝子にヘテロ接合性の de novo 変異を認める孤発例が多いが、家族例も散見され、常染色体優性遺伝が多数である[5,6]。常染色体劣性遺伝の家系も報告されている。家族例では同一変異の患者間、さらに常優遺

伝家系内でさえ臨床的重症度・表現型には多様性がある。知的障害やてんかんは上位世代では無症候・軽症が多いが、世代を経ると重症化し、発症年齢も早期化するといった次世代の表現促進様現象も観察される[10]。

症例1： 13歳の男子（発端者）（図2）
発達遅滞、てんかん（2歳後半発症、4歳最終発作）発作性ジスキネジア、運動失調、ジストニア、痙性対麻痺を認め、7歳時に *SLC2A1* 遺伝子解析で S324L 変異認め、GLUT-1 欠損症と確定診断。8歳時に修正アトキンス食療法を開始したが、12歳時に継続困難で中止、TRH 療法を開始。軽度精神遅滞。

症例2： 39歳の女性
乳児期の発達は正常であったが、1歳時にてんかんと診断され、成人期にジストニア・傾眠・四肢麻痺を発作性に認めた。境界域知能。母も S324L 変異を認めたが、ケトン食（KD）療法は希望しなかった。

症例3： 2歳の女児
母肥満で妊娠後期まで受胎に気づかれずに出生。5か月時に S324L 変異を認め、10か月時から KD 療法を開始。10か月時には伝い歩き可能であったが、始歩は1歳2か月。下肢に軽度の痙性認めた。1歳6か月時に熱性けいれんを反復し、1歳3か月からすでに無熱性けいれんがあったことと、KD 療法を怠っていたことが判明。KD 療法を徹底し、抗てんかん薬療法行わずとも再発なく、発達も順調。

症例4： 0歳5か月の女児
2か月時に軽度の下肢痙性を認め、脳波上で焦点性棘波も認めた。3か月時に S324L 変異を認め、KD 療法を導入予定。

本家族例では、患者である母親にある程度社会性はあるが精神遅滞があるため家族計画がたてられない。治療に関してもそれなりには理解力があり、病状の変化などを伝えてくれることやケトン食の献立・調理はできるが、常に周囲の支持がないとケトン食治療も継続できない。特に本家族例のように罹患した子供が多いとさらに困難となる。

母親自身がケトン食を受け入れることができず、長年摂食による脳内低血糖を防ぐ機序ができあがっているのか、常におかしやジュース類を摂取する生活習慣のためか、肥満が顕著であり、またそれを見ている罹患した子どももケトン食の継続が困難になってしまう。家系内の未発症の乳児に早期治療を開始し、予後を良くする可能性はあるが、患者である母親の理解力や意志の弱さより患者母による養育では限界があり、社会による生活全般のサポートが必要である。

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[11]。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多彩なてんかん症候群の表現型をとり、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[2-6,12]。このようなことより実際の診断年齢は必ずしも早期に診断されるとは限らない、特に軽症例ほど遅れる傾向があること、さらに診断例においても徐々に思春期、青年期と年齢を経ておりケトン食をいつまで続けるのか、成人期においての治療手段をどうしていくのか、また成人期への診療連携をどうしていくのか問題である。

ケトン食治療に関してはいまだ保険適応がないため、GLUT-1DS には欠かせないケトン食の献立作成を行う専門の栄養士の育成も困難で、地域によっては継続が困難である。また前述のように家

族例において、治療の核になってもらわないといけ
ない、軽症例患者である母親の養育能力に問題
があり、早期の治療導入や継続が困難なこともあ
る。

現在、より献立しやすく、またより単純で調理
しやすい修正 Atkins 食治療を推奨しているが、
それでも通常食に比べ厳格な食事制限は必要であ
る[13]。どのような形で社会的なサポートを行っ
ていくかも重要となってくる。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、希少代謝異常症の全身管理を小児科より
成人診療科に移行する連携の困難性もある。病院
内に移行期外来の設置や連携できる内科医とのネ
ットワークをどのように作っていくかが今後の課
題である。

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] Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink 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.
- [7] 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.
- [8] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al: GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol.* 2014; 261: 589-599.
- [9] 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.* 2015;37(8):780-9.
- [10] 伊藤康, 小国弘量, 大澤眞木子 . 家族性グルコーストランスポーター1 欠損症症候群 .*東女医大誌* 2013; 83(E1), E9-E13.
- [11] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-7.
- [12] 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.
- [13] 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] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(1): 18-22

[2] 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.* 2015; 37(1): 49-58.

[3] 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.* 2015; 37(8): 780-9.

[4] Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano SI, Sugai K; FACE study group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2015ec 10. pii: S0387-7604(15)00234-X. doi: 10.1016/j.braindev.2015.11.004. [Epub ahead of print]

[5] Fukuyama T, Takahashi Y, Kubota Y, Mogami Y, Imai K, Kondo Y, Sakuma H, Tominaga K, Oguni H, Nishimura S. Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-d-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome. *Epilepsy Res.* 2015 Jul;113:34-43. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.03.004. Epub 2015 Mar 27.

(2) 学会発表 (抄録)

[1] 大谷 ゆい、小国 弘量、西川 愛子、平野

嘉子、伊藤 進、永田 智. 薬物療法に治療抵抗性の乳幼児ミオクロニーてんかんに対するケトン食治療の有効性。 *てんかん研究* 2015;33(2):317.

[2] 西川愛子 小国弘量 永田智. 小児特発性部分てんかんの Atypical evolution - その頻度、臨床像の検討 - *てんかん研究* 2015;33(2):381

[3] 小国弘量. Rasmussen 脳炎 診断と治療 モーニングセミナー2 *てんかん研究* 2015 ; 33 (2) : 207-8.

[4] Hirokazu Oguni. Occipital lobe epilepsies during childhood - a review -. JES-KES joint symposium, *てんかん研究* 2015;33(2):169.

[5] 西川 愛子 小国 弘量 伊藤 進 永田 智. Malignant migrating partial seizures in infancy 2例における発作時ビデオ脳波所見の検討. *脳と発達* 2015;47:S351.

[6] 大谷 ゆい、伊藤 進、西川愛子、坂内 優子、小国 弘量、永田 智. PCDH19 関連症候群 6例の臨床・脳波学的検討. *脳と発達* 2015;47:S352.

[7] 伊藤 進、小国 弘量、西川 愛子、永田 智. 乳児期の発作性症状に対する長時間ビデオ脳波検査の有用性についての検討。 *脳と発達* 2015;47:S296.

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

研究課題の実施を通じた政策提言 (寄与した指針又はガイドライン等)

小児慢性疾患において下記疾患の診断指針の作成

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- Rasmussen 症候群
- Dravet 症候群

難病情報センターホームページ「病気の解説」

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- グルコーストランスポーター1 欠損症

図1. GLUT-1欠損症の表現型スペクトラム

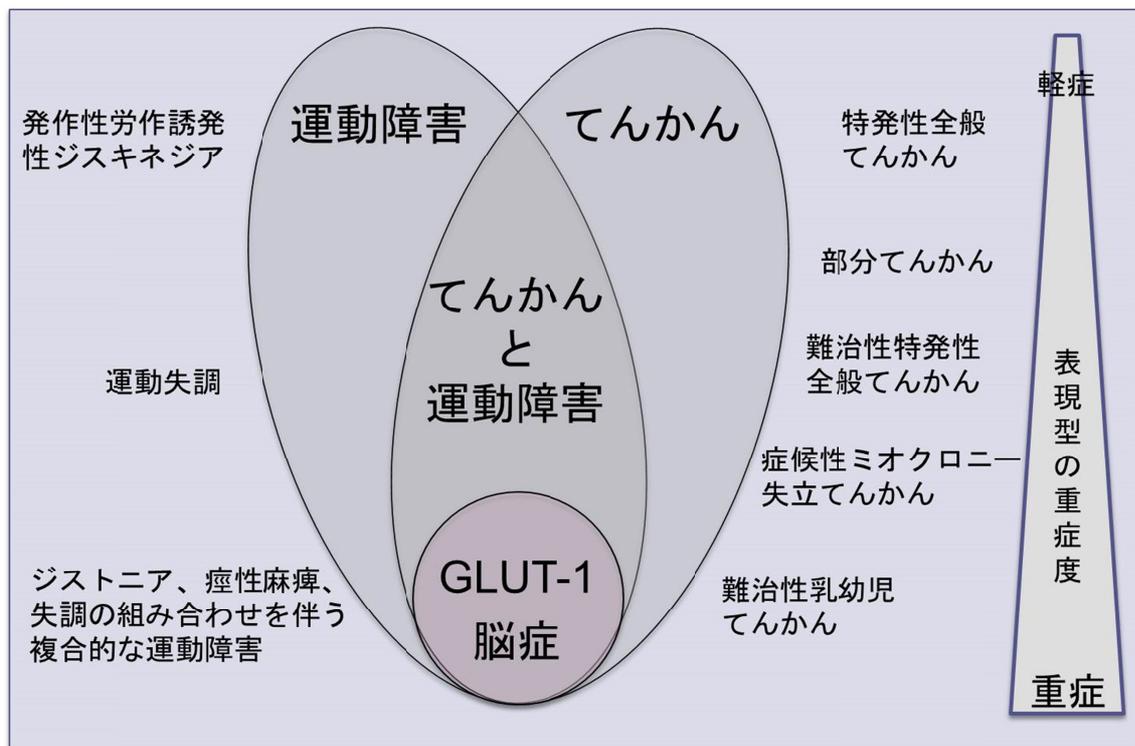


図2 症例の家系図

