

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 欠損症のガイドラインの修正と成人期以降の診療に関する研究

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。現在のガイドラインでは網羅できないような軽症例の報告、乳児期早期診断の際の髄液/血清糖比の正常値の問題がでてきており、その代表として最近 Paroxysmal exercised induced dystonia(PED)のみで発症する患者では髄液/血糖比は正常範囲と報告されている。また欧米からの報告では新生児期から生後 6 ヶ月までの髄液/血糖比の正常値は生後 6 ヶ月以降より低く、現在のガイドラインによる髄液検査の疾患スクリーニングでは疑陽性例が増加することが懸念される。本邦においても今後生後 6 ヶ月未満の GLUT-1DS 児の症例集積、検討が必要である。成人期の診療においてケトン食 (KD) 療法の維持が重要な問題となる。未だ本症候群患者の長期コホート研究がなく KD をいつまで継続すべきかのエビデンスは乏しい。しかしながら本邦における KD 療法についてのアンケート調査でも 20 歳以上の患者 (20 歳 ~ 34 歳) で KD を 10 年以上継続している患者が存在している。いずれも大きな副作用なく継続していたが、KD を作る家族の負担が大きくなったことが明らかになった。2016 年 4 月より KD 治療がてんかん食として保険適応となり KD 献立作成にも公費で援助が得られるようになった。しかしながらまだ専門栄養士の不足や地域辺在性、家族の養育能力に問題がある場合や、逆に入所や一人暮らしとなった場合には KD 治療導入や継続が困難である。今後の成人期診療や治療に関して移行外来の設置や連携できる KD 専門栄養士、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
生天目信 大阪大学小児科 講師
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 講師
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター病院 病院長

(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じる代謝性脳症で、ケトン食 (KD) 治療が有効な疾患と考えられている[1]。我々は、2015 年度に成人期 GLUT-1 欠損症患者の状況と診療体制の現状について報告した。その中で、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]。今回は現在の GLUT-1DS のガイドラインで修正が必要な点がないかどうか、成人期以降の診療体制についてさらに検討を行った。またその他に本症候群における KD 療法についての検討した。

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

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 欠損症のガイドラインの修正の可能性について

昨年も報告したように現在のガイドラインでは網羅できないような軽症例の報告、乳児期早期診断の際の髄液/血清糖比の正常値の問題がでてきており修正が必要であるが、現段階では下記のように検討中である。(1)最近家族例の報告が増加しており、発端者がいる GLUT-1DS の家族発症例（常染色体優生遺伝が多い）では軽症例が多く無症候例や学習障害、発達障害のみの例も報告されている。従来のでんかん、精神遅滞、神経学的異常を伴わない例の診断は困難である。また軽症例においては KD 治療の導入、継続維持は困難である。(2)特に GLUT-1DS 新生児、乳児早期の診断について現在のガイドラインでこの年齢の髄液/血清糖比によるスクリーニングでは疑陽性例が増加する可能性がある。髄液検査が行われる新生児、乳児早期例では、頭蓋内出血、中枢神経系感染症やけいれん頻発など、髄液糖が低値になる病態を合併していることも多く、GLUT-1DS ではなくても髄液糖、髄液/血清糖比が既存の定義を満たす可能性がある。また授乳中は、髄液検査のタイミング（空腹時）が難しい。GLUT1DS の初発症状である異常眼球運動等は、健常新生児あるいは他疾患においても認める。Leen らは年齢特異性髄液糖、髄液糖/血糖、髄液乳酸標準値を多数例で検討し、新生児期から生後 6 カ月までの髄液糖、髄液/血糖比の正常値は生後 6 カ月以降より低いことを明らかにした[7]。この結果では生後 6 カ月未満の GLUT-1DS 患者の髄液検査スクリーニングでは疑陽性例が増加する。しかしながら本邦における同様の研究結果は

なく、本邦においても今後生後 6 カ月未満の GLUT-1DS 児の症例集積、検討が必要である。

また稀な Paroxysmal exercised induced dystonia(PED)のみで発症する患者では髄液/血糖比は正常と報告されており、やはり当てはまらない。最近、Gardiner らが報告した研究では 15 例の PED あるいは Paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)を呈し *SLC2A1* 変異が認められた症例の中で髄液糖/血糖比は 5 例で正常、4 例でやや低い 0.5-0.55 であったとしている[8]。発作性不随意運動を主徴とする小児例においても遺伝子診断がより重要となろう。

2) 小児期より成人期に移行する GLUT-1DS 患者の診療体制についての問題

現在、2011 年に GLUT-1DS 全国調査を行ってから 5 年経過し、その当時の患者も思春期、成人期を迎えようとする年齢に達している。今後、再アンケート調査において成人期の状態が推測され、KD 治療の継続等どのようになっているのか現状評価が必要となる。Fuii らは、本邦 GLUT-1DS 全国調査で KD 治療の有効性を検討している[9]。39 例の GLUT-1DS 確定例の中で 31 例（3～35 歳で平均 12 歳）が KD 治療を 1 カ月以上行い、修正アトキンス食が 55%、古典的 KD が 35%、MCT-KD が 10%の患者で施行していた。いずれの KD でもてんかん発作、空腹時の神経学的異常や失調に約 80%で有効であったとしているが、知的発達の促進に関しては明らかでなかったとしている。

我々は Glut1 異常症患者会の協力を得て同会の主催した 2016 食事療法に関する勉強会・交流会 in 関東にて KD 療法についてのアンケート調査を行った。現在までに 34 例について検討しているが、20 歳以上の患者（20 歳～50 歳、中央値：29 歳）を 8 例含んでいる。この 8 例中 1 例を除き現在も KD 治療を 2～14 年間続けている（中止した 1 例も 10 年以上 KD を継続していた）。修正 Atkins 食が 4 例、MCT ケトン食が 3 例、低 GI 食が 1 例であった。てんかん発作に対する有効性は発作消失が 3 例、90%以上改善が 2 例、50-89%が 1 例、

50%以下が1例、改善したもののどの程度の改善に位置付けるか不明が1例であった。この1例では10年以上継続して現在はKDを中止しているが、中止後も神経学的異常の悪化はないとしている。他の神経学的症状の改善としては著明改善が1例、中等度改善が1例、軽度改善は2例、改善なしが1例で、残りの3例でも様々な程度の改善は認められた。いずれも運動失調、認知機能の改善が主体であった。しかしながらアンケート内容からはKDを作る家族の負担が大きいことが明らかになった。

D. 考察

トランスporter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、ミオクローニー発作、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ことが推奨されてきた[10]。しかしながら最近の研究では、前述のように表現型スペクトラムが多様な上、生後6カ月までの乳児例、てんかんや知的障害を持たないPEDやPKDのみの症例では、この髄液糖/血糖比のみでは十分ではない可能性が出てきている[7][8]。また当然、軽症例、家族例や成人例の場合に髄液検査そのものも困難となる。今後は神経学的症状より直接遺伝子検査を行う必要性も出てこよう。

成人期の診療に関してKDの継続をどうするかは重要な問題である。思春期以降、脳の糖質に対する要求度が減じることや長期の成長、発達に与える影響より中止してよいのではないかという報告[10]や、成人期になっても神経学的症状に有効であること、低髄液糖状態に対して理論的に脳保護作用を有していること、等より重篤なKDによる副作用がなければKD治療を続けるべきであるという意見も多い[11]。

Leenらは文献reviewと自験例で18歳以上の

合計91例について検討し、てんかん発作は小児期には問題となっても思春期以降は減少ないし軽快すること、新たに発作性不随意運動発作、特にPEDが出現ないし悪化する可能性を指摘している。またそれらの治療としてKD治療を思春期以降も継続することがよい結果をもたらせるのではないかとしている[12]。

2016年4月よりKD治療が「てんかん食」として保険適応となり、小児から成人GLUT-1DSには欠かせないKDの献立作成にも公費で専門栄養士の助けが得られるようになった。しかしながらまだKD作成に関わることでできる専門栄養士の数も限られており今後の育成が重要である。また家族の養育能力に問題がある場合や、入所や一人暮らしとなった場合にはKDの導入や継続、維持が困難である。

今回、Glut1異常症患者会の協力を得てKD療法についてのアンケート調査を行ったが、日本では修正Atkins食が53%を占め、古典的KD治療は15%であった。米国の患者会でのアンケート研究(92例が返答)では66%が古典的KDで修正Atkins食は32%であった[13]。この差は日本の方が先進的というより米国ではKDセンターが多く、専門栄養士の指導が受けられるのに反し、日本では専門栄養士も少なくより制限が少なく簡便に作成できる修正Atkinsを選択する傾向があるのかもしれない。それでも長期間継続するには家族の負担が大きいことがアンケートにも多く記載されていた。献立しやすく、またより単純で調理しやすい修正Atkins食治療がGLUT-1DS治療の主流を成してきているが、それでも通常食に比べ厳格な食事制限が必要である[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はまだ解決できていない。全国の病院では20歳以上になっても小児科で治療を継続している神経疾患は多いのが実情である(個人的経験)。病院内に移行期外来の設置や連携できる内科医とのネ

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] Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implications for clinical practice. *PLoS One.* 2012;7(8):e42745.

- [8] Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, Labrum R, Erro R, Meyer E, Xiromerisiou G, Stamelou M, Walker M, Kullmann D, Warner T, Jarman P, Hanna M, Kurian MA, Bhatia KP, Houlden H. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain.* 2015;138:3567-80.
- [9] Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.
- [10] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-
- [11] De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure.* 2013;22:803-11.
- [12] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al: GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol.* 2014; 261: 589-599.
- [12] Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016 ; 35 : 83-87.
- [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, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev.*

2016;38:746-9.

(2) Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.

(3) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, et al. 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.* 2016;38:449-60.

2) 学会発表 (抄録)

[1] 中務秀嗣, 伊藤康, 竹下暁子, 平澤恭子, 高橋悟, 小国弘量, 永田智. SLC2A1 遺伝子変異をもつ母親から出生した GLUT-1 欠損症の姉妹に対する早期診断. *脳と発達* 2016 ; 48 : S352 .

[2] 衛藤薫, 伊藤康, 石垣景子, 舟塚真, 小国弘量, 大澤眞木子, 永田智. 当科における代謝性神経疾患の診断と転帰について. *脳と発達* 2016;48:S353 .

[3] 大谷 ゆい, 小国 弘量, 西川 愛子, 衛藤薫, 伊藤進, 舟塚真, 平澤恭子, 永田 智. Angelman 症候群のてんかん発作治療薬の後方視的検討. *脳と発達* 2016;48:S274.

[4] 西川愛子, 小国弘量, 大谷ゆい, 伊藤進, 舟塚真, 永田智. Atypical benign partial epilepsy of childhood あるいは関連てんかんに対する特殊治療. *脳と発達* 2016;48:S375

[5] 小国弘量. West 症候群に対するピガバトリン治療. *脳と発達* 2016;48:S209.

[6] Oguni H, Ito Y. Neurological manifestations of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 DS). J2nd Asia Pacific course: Pediatric neurometabolic and movement disorders, Taipei 10 June 2016.

[7] 大谷 ゆい, 伊藤 進, 小国 弘量, 西川愛子, 衛藤薫, 竹下暁子, 伊藤康, 平澤恭子, 永田 智. 乳児一過性発作性ジストニアとてんかん発作の鑑別. *てんかん研究* 2016 ; 34 : S306.

[8] 平野嘉子, 小国 弘量, 丸山博. 経過中に徐波睡眠期持続性棘徐波複合を呈した Panayiotopoulos 症候群の 2 例. *てんかん研究* 2016 ; 34 : S459.

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