

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 欠損症のケトン食療法の現況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 (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、ケトン食 (KD) 療法による治療が可能な疾患である。成人期の診療においては 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 療法をいつまで継続すべきかのエビデンスは乏しい。今回、GLUT1DS 家族会に対して 2 回のアンケート調査を施行して本邦における KD 療法の問題点を検討した。第一回アンケートの最終分析結果としてアンケート調査に参加した 34 例では KD 療法の中でもより制限の緩い修正アトキンス食 (MAD) が全体の約 1/2 で施行され、家族から見た効果として 20 歳以上の患者を含め、てんかん発作、他の神経学的異常に対する有効性、副作用で患者家族の満足度は高いが、長期継続にあたり MAD においてもその忍容性を改善する必要性があるという結論であった。また自由意見で食事の献立、作成の困難さや、長期継続の困難さと長期予後に対する不安の訴えが多く、専門栄養士による KD 献立、作成の援助の必要性が強調されていた。また明治ケトンフォーミュラ 817-B (以下ケトンフォーミュラと略す) の供給の問題点を検討するため、その使用頻度や量を第二回アンケートで分析したが、主食相当は 4 名 (11%)、副食が 5 名 (14%)、おやつ 5 名 (14%)、飲み物 (ミルク) 8 名 [乳児～成人] (23%) であった。また未使用の家族も 9 名 (26%) いた。ケトンフォーミュラ (1 缶 250g) の使用量は、25 g/日以下が 9 名 (26%)、25～50 g/日が 9 名 (26%)、50～100 g/日が 5 名 (14%)、100 g/日以上が 3 名 (8%) であった。結論として GLUT1DS の多くの患者においては、主食でなくともケトン比をあげるためにケトンフォーミュラが必要であり、それは成人においても同様であった。今後、本ミルクの安定供給が長期にわたって必要であるという結論に達した。2016 年 4 月より KD 療法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など、KD 療法導入や継続の維持に困難を伴うことが予想され、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 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

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 (GLUT1DS) 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) 療法が有効な疾患と考えられている [1]。我々は、2012 年以降より制限が少なく食しやすい修正アトキンス食 (MAD) を導入して GLUT1DS 患者、家族がより長期に継続して作成しやすい、食しやすいを目的に施行してきた [2,3]。その中で全国調査も施行してきたが KD 療法の経験

の乏しい地域では必ずしも MAD 自体が困難ではないかという推測がされた。そこで GLUT1DS 家族会の協力を得て実際の患者会に属している患者、家族の現状について調査した。

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) GLUT1DS 患者会に属する患者について家族内での KD 療法の実際とその有効性、KD 療法継続にあたっての問題点についての最終アンケート調査結果

2016 年度の報告書に記載したように GLUT-1DS 親の会主催の 2016 年度関東食事療法に関する勉強会・交流会に参加した患者、あるいは家族の中でアンケート調査に協力していただいた GLUT1DS 患者、家族の 34 例（男 12；女 21；男女未記載 1）に 21 の質問項目からなるアンケート調査票を作成した[4]。

調査時年齢は生後 2 歳から 50 歳（中央値 11 歳）、診断時年齢は生後 3 ヶ月から 48 歳 5 ヶ月（中央値 4 歳 10 ヶ月）、KD 療法開始年齢は生後 3 ヶ月から 48 歳 5 ヶ月（中央値 5 歳 0 ヶ月）であった。KD 療法の継続期間は 4 ヶ月から 168 ヶ月（平均  $69 \pm 46$  ヶ月）であった。KD のタイプは、MAD が 18 例（53%）、MCT ケトン食（MCT-KD）が 9 例（26%）、古典的 KD が 5 例（15%）、低 GI 食が 1 例（3%）、タイプの詳細不明の 1 例（3%）であった。この内、MAD の 3 例では、2 例が古典的 KD、1 例が MCT-KD より変更されていた。逆に MAD で改善が十分でなく MCT-KD に変更された例が 2 例あった。MAD では 5 例でその内容が記載され、糖質制限が 12.5 g までが 1 例、15g まで 1 例、20 g までが 2 例、45g までが 1 例であった。また古典的 KD の 4 例でケトン比が 2：1（3 例）、1.5：1（1 例）であった。MCT-KD では

ケトン比が 3：1 が 1 例、2：1 が 3 例、1.5：1 が 3 例、1：1 が 2 例であった。また KD の導入は、入院が 30 例、外来が 3 例（MCT-KD が 2 例、古典的 KD が 1 例）、不明が 1 例であった。アンケート調査時には 4 例ですでに KD 療法が中止されていた。その内訳は MAD で治療した 3 例（10 年以上継続し、中止したが症状は不変であった 1 例、2 年継続し神経症状は改善したが摂食困難より中止が 2 例）と古典的 KD の 1 例は、2.5 年継続したが神経症状の改善なく、副作用で嘔吐が多く中止した。経過中 KD 療法（古典的 KD、MCT-KD）のケトン比を変更した患者は 5 例で、4 例ではケトン比を下げたが残りの 1 例では効果不十分で 1.5：1 から 2.5：1 にケトン比をあげている。

尿中ケトン体に関しては 22 例で記載があり、3+< が 4 例、2~3+ が 12 例、1~2+ が 5 例、0~1+ が 1 例であった。KD のタイプ（MAD、古典的 KD、MCT-KD、低 IG 食）と各群患者の中で尿中ケトン体を 2+ 以上産生する比率の間には有意な差は認めなかった（ $P > 0.05$ ）[4]。

てんかん発作に対する有効性は、90% 以上改善が 17 例、50-89% 改善が 9 例、50% 以下改善が 3 例、5 例では不明あるいは記載なしであった。てんかん発作以外の神経学的症状の改善は、著明改善が 14 例、中等度改善が 5 例、軽度改善が 7 例で、改善なしが 2 例であった。KD 療法の副作用としては、導入初期の嘔吐が 3 例、一時的に嘔吐やだるさが出現する例が 4 例、高尿酸血症が 1 例、便秘が 1 例であった。

### 20 歳以上の患者の分析

34 例中 8 例（男 3 人、女 5 人）が 20 歳以上の患者であった。内訳は 20 歳台 4 人、30 歳台 3 人、50 歳台 1 人で中央値は 29 歳であった。診断時年齢は 8 歳 8 ヶ月から 48 歳 5 ヶ月で中央値が 19 歳 6 ヶ月であった。KD 開始年齢は診断から 1-4 ヶ月以内に開始された。KD のタイプは修正 Atkins 4 例、MCT-KD 3 例、低 GI 食 1 例で、KD 継続期間は 2 年から 14 年で平均 7 年 8 ヶ月  $\pm$  4 年 2 ヶ月であった。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、改善したが KD 以外の要因もあるので不明が 1 例であ

った。この内 1 例では MAD を 10 年以上継続して現在は中止しているが、てんかん発作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が、改善の程度は記載がなかった。いずれも運動失調、認知機能の改善が主体であった。

#### KD 療法に関する自由意見

24 例：KD 治療の工夫や困難さについて記載

15 例：自身の経験による食事の献立、作成の工夫や食事の献立、作成の困難さの記載

14 例：KD 治療の長期継続の困難さと長期予後に対する不安

12 例：専門的な KD 献立、作成の援助の必要性

20 歳以上の 4/8 人：食事療法をいつまで続けるか不安を訴えていた。

#### 2) 第二回アンケート調査は第 5 回 glut1 異常症患者会総会・勉強会(2017 年 8 月)の参加者で、13 の質問項目からなアンケート調査を行った。

アンケート調査の目的として明治ケトンフォーミュラ 817-B(以下ケトンフォーミュラと略す)の使用法、ケトンフォーミュラの 1 日使用量、ケトンフォーミュラの KD の全食事内におけるカロリー比率、ケトンフォーミュラなしでのケトン食作成の可否、ケトンフォーミュラ 1 缶あたりの支払可能料金、ケトンフォーミュラ使用に関する自由意見、18 歳以上患者のケトンフォーミュラの使用の実際、MCT オイルの使用状況、患者手帳の記載内容に対する意見であった。

対象は GLUT1DS 患者 35 名(男 15 名、女 20 名)現在の年齢は 平均 13.2 歳(2 歳 11 ヶ月~50 歳 10 ヶ月)、診断時年齢は平均 7.5 歳(0y3 ヶ月~48 歳 1 ヶ月)であった。KD 開始年齢は 平均 7.8 歳(0 歳 3 ヶ月~48 歳 3 ヶ月)、診断から KD 開始の期間は平均 1.4 ヶ月(0~12 ヶ月)、KD のタイプは古典的 KD 3 名(9%)、MCT-KD 7 名(20%)、MAD 22(63%)、低 GI 食 1 名、糖質軽度制限 + MCT オイル 1 名、開始前 1 名であった。ケトンフォーミュラが主な主食は 4 名(11%)、副食が 5 名(1

4%)、おやつ 5 名(14%)、飲み物(ミルク) 8 名[乳児~成人](23%)であった。また主食 ± 副食 ± おやつ ± 飲み物 4 名(11%)、未使用も 9 名(26%)いた。ケトンフォーミュラ(1 缶 250g)の使用量は < 25 g/日が 9 名(26%)、25~50 g/日が 9 名(26%)、50~100 g/日が 5 名(14%)、100 g/日( ) 3 名(8%)( ミルクとして 120, 130g 使用)、未使用が 9 名(26%)であった。

ケトンフォーミュラの使用量増大に関してどのような対策が必要かという問いに関して、必要以上のケトンフォーミュラを受け取らない、栄養士に必要量を相談・無駄にしない、他の食材で何とかできるように使用を遠慮する、であった。また、成人後は一定額の自己負担はやむなし、明治乳業の厚意(慈善活動)に感謝し、宣伝する、他のミルクメーカーや国へ働きかける、であった。

#### C. 結語

KD 療法は、20 歳以上の患者を含め、てんかん発作、他の神経学的異常に対する有効性、副作用で患者家族の満足度は高いが、長期継続にあたりその忍容性を改善する必要がある。そのためには、GLUT1DS 家族に対する KD 献立作成の支援が必要であるが、KD 療法がてんかん食として保険適応となったにも関わらず、まだ専門栄養士の不足や地域辺在性の問題を解決していく必要がある。

GLUT1DS の多くの患者において、ケトンフォーミュラがないとケトン食作成は年少児のみならず成人期においても困難であるというアンケート結果から、ケトンフォーミュラの安定供給は長期に渡って必要であるという結論に達した。

#### D. 考察

今回、Glut1 異常症患者会の協力を得て KD 療法についての 2 回のアンケート調査を行ったが、日本では修正 Atkins 食(MAD)が全体の約 1/2 強を占め、米国の患者会でのアンケート研究(92 例が返答)で約 2/3 が古典的 KD で MAD は 1/3 と好対照であった[3-5]。この差は前回の報告書で結論したように

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非常に少なく、より制限がなく簡便に作成できる MAD を選択する傾向があると考えられる。最終アンケート分析でも、より簡便な MAD においても長期継続して家族が調理、食べさせてケトン体を維持していくのが困難であるという意見が多くあった。成人期の KD 療法に関しては 8 例が 20 歳を超えた成人例であったが、1 例を除いた 7 例で KD 療法を継続中である。平均 7 年 8 ヶ月と長期継続しているが、20 歳を超えてもてんかん発作、神経学的異常の改善があるとしている。てんかん発作は小児期 GLUT-1DS の重要な合併症であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失する傾向が強いとされている。また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と報告されている。このような本症の経年的自然経過についてはまだ十分な知見がなく、いつまで KD 療法を継続するかが今後の研究課題である[6,7]。

また今回、KD に精通している栄養士が少なく、地方在住の患者では MAD 作成のサポートも十分得られない状態であることが明らかになった。むしろ GLUT1DS 患者会を通して様々な KD 情報を得ている実態があった。2016 年 4 月より KD 治療が「てんかん食」として保険適応となったが、KD の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、維持が困難であり、これは成人 GLUT1DS 患者を診ていく上でも大きな問題である。

明治ケトンフォーミュラ 817-B (1 缶 250g) は、KD を食べられない乳児や、嚥下等に問題のある併存症を持つ GLUT1DS 患者には必須のものである。また組成が 3:1 となっているため簡便に様々な副食作成やおやつ等に使用できるメリットがある。今回のアンケート調査時の年齢は平均 13.2 歳 (2 歳 11 ヶ月～50 歳 10 ヶ月) であったが、26 例の患者が主食、副食、おやつとして使用しており、50g/日以上

使用が 8 例あった。また未使用という患者も 9 名 (26%) 存在した。またケトンフォーミュラなしで献立可能が 10 名 (29%)、困難 17 名 (49%)、その他 7 名 (20%) は、今は使用していないが災害時に必要と答えた。年齢が長ずるにつれケトンフォーミュラを主食とする必要性がなくなると考えられたが、それでも約 1/2 の患者でケトンフォーミュラがないと KD 作成が困難という結果であった。

難治性てんかんの分野でも、乳幼児に対する KD 療法の関心が高まりケトンフォーミュラの需要が多くなっている。特に ACTH 治療不応性や導入困難な乳幼児に対してケトンミルク療法としてその有効性が本邦でも報告されている[8]。その意味でもケトンフォーミュラの需要はまだ増加していく可能性が高い。今後のケトンフォーミュラ安定供給に何らかの対策が必要である。

## 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] 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.
- [3] 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.
- [4] Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Ped Neurol* 2018 (in press)

[5] 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.

[6] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-

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

[8] Kumada T, Imai K, Takahashi Y, et al. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain&Dev* 2017 in press

6.大谷ゆい,小国弘量,西川愛子,伊藤進,衛藤薫,永田智. ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例脳と発達 2018;50:

7.西川 愛子、小国弘量 てんかんの治療・薬物療法 小児看護 2017 ; 40 : 786-792

8.小国弘量 難治てんかんの食事療法 小児科診療 2018;81:61-65.

9.Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 Dec 26. pii: S1090-3798(17)31872-X. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.12.013. [Epub ahead of print]

10.Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord.* 2017 Dec 1;19(4):385-437.

## 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.小国弘量: West 症候群(點頭てんかん) 日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標、診断と治療社 45-48 : 2017

2.小国弘量: ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (Doose 症候群) 日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標、診断と治療社 53-56 : 2017

3.小国弘量 編著 図とイラストで学ぶ小児てんかんのインフォームドコンセント入門 医薬ジャーナル社 2017 年発行

4.Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord.* 2017 Sep 1;19(3):233-298.

5.Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain&Dev* 2017 in press

### 2) 学会発表(抄録)

[1] 柳下友映,伊藤進,水落清,大谷ゆい,衛藤薫,竹下暁子,平澤恭子,神林崇,小国弘量,永田智 長時間ビデオ脳波検査で特徴的な脱力発作を記録したナルコレプシーの2症例 第59回日本小児神経学会学術集会 2017年6月16日大阪国際会議場(大阪)脳と発達 2017 ; 48 : S352 .

[2] 杉本圭,小国弘量,伊藤進,大谷ゆい,衛藤薫,竹下暁子,平澤恭子,永田智. ミオクロニー発作とてんかん性スパズムが混在した非典型 West 症候群の1例 脳と発達 2017 ; 48 : S353 .

[3] 松島奈穂,伊藤進,大谷ゆい,西川愛子,衛藤薫,竹下暁子,平澤恭子,小国弘量,永田智. West 症候群における ACTH0.005mg/kg/日極少量療法の発作予後についての比較検討

[4] 伊藤進,松島奈穂,大谷ゆい,衛藤薫,小国弘量,

永田智. Dravet 症候群の有熱時発作に対するミダゾラム持続静注の有効性についての検討

脳と発達 2017;48:S209.

[5] 西川 愛子 小国 弘量 大谷 ゆい 伊藤 進 衛藤 薫 永田 智. ラモトリギン高血中濃度による臨床発作抑制効果の検討 脳と発達 2017;48:S209.

#### 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）

日本神経学会 てんかん治療ガイドライン 2010 改定

##### 4. 健康危険情報

なし

##### 5. 研究により得られた成果の今後の活用・提供

ケトンフォーミュラが安定供給できるようにエビデンスを集めていく。

ケトン食セミナーを開催してケトン食の普及に努めていく。

##### 6.教育・啓発事業にかかる実績

第 1 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー開催  
平成 30 年 2 月 17 日(土) 15 時 30 分～

会場：東京女子医科大学総合外来センター5 階

大会議室

全国から 93 名の GLUT1DS 並びに難治性てんかん患者家族、医療関係者が参加されケトン食の知識、実際について講演、実際に試食会を行った。

#### 第1 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー



日時：2018 年 2 月 17 日 (土) 15 時 30 分～17 時 30 分  
(開場 15 時 15 分)  
場所：東京女子医科大学病院 総合外来センター5 階 大会議室対  
象：医療関係者、栄養士・調理師、患者さん・ご家族など



##### 第 1 部 ケトン食療法の基礎 (15 時 30 分～16 時 30 分)

座長 西川 愛子 (東京女子医科大学 小児科 助教授)

1. ケトン食療法の歴史—世界の 100 年と女子医大の 50 年—  
小国 弘量 (東京女子医科大学 小児科 教授)
2. 難治性てんかんと古典型ケトン食療法  
伊藤 進 (東京女子医科大学 小児科 助教授)
3. GLUT1 欠損症と修正アトキンス食療法  
伊藤 康 (愛宕病院 小児科 育児・在宅医療支援担当医師)

##### 第 2 部 ケトン食療法の実際 (16 時 30 分～17 時 30 分)

座長 大谷 ゆい (東京女子医科大学 小児科 助教授)

1. ケトン食療法の献立作成と調理方法—栄養士の立場から—  
橋本 恭子 (東京女子医科大学病院 栄養管理部 管理栄養士)
2. ケトン食療法の工夫—患者家族の立場から—  
海上 美佳 (glut1 異常症患者会)
3. “ケトスイーツ” 試食会  
東京女子医科大学病院 栄養管理部、コンディトライバハマ (平場) 提供
4. 質疑応答

##### <注意>

京女子医科大学 ケトン食療法チーム 小児科

<お申し込み方法>

・事前申込制 (定員 50 名) になります

・参加費は無料です

・お名前、ご所属、お電話番号を、お申し込み先までご連絡ください

・1 週間以上のご返信がない場合は、お問い合わせをご連絡ください

<お申し込み・お問い合わせ先>

keta.bs@twmu.ac.jp

<メール不通時のお問い合わせ先>

##### <会場地図> 都営大江戸線 茗荷谷駅 徒歩 5 分東



希少難治性てんかん市民公開講座講師

2018 年 2 月 25 日 (日) 14 : 00 ~ 16 : 30

会場：東京ステーションカンファレンス