

GLUT1 欠損症の診療の現況と今後の治療展望に関する研究

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 講師）

研究要旨

本年度は、ガイドライン策定にあたり、グルコーストランスポーター1 (glucose transporter type 1 ; GLUT1) 欠損症の診療の現況と今後の治療展望について検討した。2011 年より継続している「グルコーストランスポーター1 欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究」の診療情報（2019 年 3 月時点で 88 名以上集積）を最終年度にまとめ、文献検索の結果とあわせて診療指針を策定する。また、本症において、ケトン食（KD）療法が必要不可欠な治療となっているのが現状であるが、継続していく上でのさまざまな問題があり、また特殊ミルク（明治ケトンフォーミュラ）の供給問題もあり、現在治験中の遺伝子治療に関する情報や、ケトンフォーミュラの適正使用についてもガイドラインに反映させる必要がある。

研究協力者氏名

小国弘量 東京女子医科大学小児科 名誉教授
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 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 副部長
青天目信 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
大学連合小児発達学研究科 准教授
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病
院長

A．研究目的

グルコーストランスポーター1 (glucose transporter type 1 ; GLUT1) 欠損症は、脳のエネルギー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ある。大多数に *SLC2A1* (*GLUT1*) 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する [1-6]。運動失調、痙縮、ジストニアなどの運動障害や、認知障害などの常在症状や、てんかん発作および非てんかん性発作などの臨床症状の多様な組み合わせによって特徴付けられる。

本症は治療可能な疾患であり、ケトン体を脳の代替燃料として供給するケトン食 (

ketogenic diet ; KD) 療法は根本的かつ第一選択の治療法である。しかしながら、KD 療法を継続していく上で、経済的な問題、養育者（特に調理者）の負担、日常生活の制限、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）の問題、ケトンフォーミュラの供給問題などさまざまな課題もある。

ガイドライン策定に向けて、GLUT1 欠損症の診療の現況と今後の治療展望について検討した。

B．研究方法

ガイドライン策定に向けて、診療の現況と今後の治療展望を文献検索によりまとめた。

また、glut1異常症家族会の協力を得て、遺伝子治療という新しい治療法に対する認識とニーズを知るために「グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査」質問紙調査を開始した(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：5045)。

C．研究結果

1) 本邦におけるGLUT1欠損症の患者数

2019年3月時点において、JaSMIn (先天代謝異常症患者登録制度) における登録

数は41名で、2011年より継続している「グルコーストランスポーター1欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究」における質問紙調査では88名以上が確認されている（未発表）。

2) GLUT1欠損症の疾患概念

本症の表現型スペクトラムは広く、Mullen (2010) ら [3] による運動障害とてんかんとを基軸にしたとらえ方に加えて、てんかん性発作事象、非てんかん性の発作事象、固定した非発作性の臨床症状の組み合わせによって特徴付けられるといったGras (2014) ら [2] による疾患概念が診療指針として実用的である。

3) GLUT1欠損症の治療の現況

大多数でKD療法が行われ有効性が報告されている [1,2,4-6]。増悪因子を回避する生活管理に加えて、発作性症状に対する抗てんかん薬を中心とした対症療法が行われている。KD療法と併用して、TCA回路の中間体を補充できる治験薬トリヘプタインの臨床試験が米国で行われている。

4) KD療法の問題点

現時点でGLUT1欠損症ではKD療法が第1選択の治療となっており、GLUT1欠損症が疑われたならばできるかぎり早期に開始され、そして効果があれば成人期まで維持されるべきとされている。多くの症例でKD療法は有効であるが、効果が実感できない症例の中には存在する。また、軽症例や、早期診断による無症状例では治療へのモチベーションが上がらないという問題もある。

以下に、長期KD療法に伴う身体的・精神的・経済的問題を挙げる。

GLUT1欠損症患者

- ・ 副作用（高脂血症・高尿酸血症など）の問題
- ・ 日常生活（外出・外泊・給食）の制限
- ・ 他児と同じものを食べられない精神的ストレス
- ・ 養育者
 - ・ 調理できるのは母親のみと限定される
 - ・ 通常食と比べて、時間、労力、そして費用を要する
- ・ 成人期の受診先やケトンフォーミュラ

の安定供給などの将来に対する不安

乳業メーカー（明治乳業）：明治ケトンフォーミュラ

- ・ 20歳未満のGLUT1欠損症患者では50%負担（登録特殊ミルク）
- ・ 成人GLUT1欠損症患者では100%負担

5) 特殊ミルク治療

明治ケトンフォーミュラはケトン体の生成が高まるように中鎖脂肪酸(MCT)油を配合した粉ミルクで、本症では乳児期(哺乳期)のKD療法として重要なだけでなく、エネルギー補給の目的で疲労時や発作症状出現時に、朝起床時の症状軽減の目的に起床時・就寝時に、飲料として補食することが実際には行われている。

また、献立作成や栄養素の充足に便利なこと、向ケトン性で効率的であること、粉状で小麦粉の代用となり主食として用意できること、ケトン乳としてお楽しみ的なデザートに応用できることなど、KD療法の補助食品としても用いられている。

6) 遺伝子治療

2017年に自治医科大学小児科から、GLUT1欠損症モデルマウスに対しアデノ随伴ウイルスベクターを用いてヒト*SLC2A1*遺伝子を導入した結果、運動機能と低髄液糖の改善がみられたという研究成果が報告された [7]。「グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発(A MEDシーズB橋渡し研究戦略的推進プログラム)」班(研究開発代表者：自治医科大学小児科 小坂仁)では現在治験開始に向けて準備中である(研究協力者として参加)。

D. 考察

今回ガイドラインの策定にあたり、Gras (2014) ら [2] による臨床診療基準が実用的であると考えた。

ケトンフォーミュラの供給問題に関しては、メーカーが大きな負担を感じずに製造できることが重要であるが、患者・家族に対して適正な使用についての理解をえる必要もある。そのためには、栄養士を含めた総合医療チームによるケトンフォーミュラの適正使用を含めた綿密な栄養管理、モニ

タリングが必要である。

KD療法という根本的な治療が存在する本症では、治療法の存在しない他の遺伝性疾患と異なり、遺伝子治療に対する認識が異なる可能性がある。さまざまな理由でKD療法の継続が困難な症例、KD療法によっても症状の改善を認めない症例などが遺伝子治療を望む可能性があるが、患者・家族の遺伝子治療に対する認識とニーズを共有することにより、よりよい医療の提供を目指す目的で、質問紙調査を継続中である。

参考文献

- [1] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-7.
- [2] Gras D, Roze E, Caillet S, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris).* 2014; 170: 91-9.
- [3] Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.* 2010; 75: 432-40.
- [4] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37: 780-9.
- [5] Fujii T, Ito Y, Takahashi S, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016; 38(7): 628-37.
- [6] 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.
- [7] Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, et al. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2017; 10: 67-74.

E . 結論

現時点では、ケトン食療法は標準的な治療であり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、日常生活の制限、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）など継続していく上でのさまざまな問題がある。さらに、ケトンフォーミュラの供給問題もあり、現在治験中の遺伝子治療に関する情報や、ケトンフォーミュラの適正使用についてもガイドラインに反映させる必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤康, 小国弘量. [神経系のトランスポーター -Up to date トランスポーターと疾患] てんかん. *Clin Neurosci* 2018; 36: 710-4.
- 2) 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. *EJPN* 2018; 22: 482-7.

2. 学会発表

- 1) Ito Y. Glut1-deficiency and ketogenic diets: past, presence and future; "Clinical spectrum and genetic mechanism of GLUT1-DS". 6th Global Symposium on KETOGENIC THERAPIES FOR NEUROLOGICAL DISORDERS (KETO 2018). 2018.10.07 (Jeju, Korea).
- 2) 橋本泰子,黒沢彩乃,伊藤康,小国弘量,永田智. 乳児院と連携しグルコーストランスポーター1 欠損症患者にケトン食を導入した1例. 第16回日本臨床医療福祉学会.2018.09.07(東京).

3. その他発表

- 1) 伊藤康.グルコーストランスポーター1 欠損症.JaSMIn 通信特別記事 No16 (2018.02)
- 2) 伊藤康.GLUT1 欠損症と修正アトキンス

食療法．第 1 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー．2018.02.17(東京)．

- 3) 伊藤康．ケトン食療法の基本と最新．第 2 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー．2019.02.09 (東京)．
- 4) 伊藤康．日本における GLUT1 欠損症患者の実態 -治療を中心に- AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター 1 欠損症に対する遺伝子治療開発」班 (小坂班)．2018.07.28 (東京)
- 5) 伊藤康．GLUT1 欠損症の現状．AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター 1 欠損症に対する遺伝子治療開発」班 (小坂班)．2018.12.14 (東京)

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
- 3.その他
該当なし