

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題名：先天代謝異常症患者の長期神経予後の研究および
成人期の医療体制の整備に関する研究

ケトンフォーミュラ供給量に対する GLUT1 欠損症患者の対応について

分担研究者： 青天目 信（大阪大学大学院医学系研究科小児科学・講師）

研究要旨

ケトンフォーミュラ(KF)は、グルコーストランスポーター1欠損症（GLUT1欠損症）とピルビン酸脱水素酵素複合体異常症(PDHC異常症)や小児難治性てんかんでケトン食療法を行う際には重要な食材であるが、需要の急増により、供給がひっ迫している。Glut1異常症患者会や大阪大学医学部附属病院に通院する患者にアンケートを行い、KFは実施に必要なだが、適正使用に協力するという意識があることが判明した。

A．研究目的

ケトンフォーミュラ（KF）は、グルコーストランスポーター1欠損症（GLUT1欠損症）とピルビン酸脱水素酵素複合体異常症（PDHC異常症）に用いる場合は登録特殊ミルクとして、小児難治性てんかんに用いる場合には登録外特殊ミルクとして供給される。KFは、特殊ミルクの中でも需要が急速に伸びているミルクで、製造供給能力の限界に近付いており、供給と使用の適正なバランスをとることが、今後必要である。

現在の急速な需要増加は、登録外ミルクにあたる小児難治性てんかんの需要が増えていることによるが、登録ミルクの割合はおおむね3分の1を占めている。

日本てんかん学会、日本小児神経学会では、KFの適正な供給体制の確立のためにシンポジウムを開き、特殊ミルクの治療ガイドを作成することになった。

今回、GLUT1欠損症について、KFの供給と使用に対する患者としての意見をまとめた。

B．研究方法

大阪大学医学部附属病院に通院する患者、およびglut1異常症患者会に、KF供給について、アンケートを行った。

（倫理面への配慮）

当事者への意見聴取であり、回答を強制しなかった。

C．研究結果

glut1異常症患者会からの回答

基本的スタンス：GLUT1DSでも難治てんかんでも、KFが必要な人が手に入れられることが望ましい

・KFは必要である
KFを油に替えると食べられない人がいる
KFなら飲めるが、油は飲めない人がいる
ケトン食に油追加では消化器症状がでる患者がいる
油だと夏の調理法が限定される
油では弁当が作れない
時間的・経済的にギリギリの家族の中に、KFのおかげで、ケトン食を作ることができている人がいる

・KFの供給を制限することについて
KFの供給が厳しいことには、工夫をすることで使う量を減らすことに協力したい。

・医療者の認識を変えてほしい
栄養指導で、脂質摂取の重要性を教えられていない患者もいる

修正アトキズ食が良い食事を言われているが、糖質含有量の少ない食材は手に入れにくく、修正アトキズ食は、必ずしも実施しやすくはない

パンケーキやおやつを作るためにKFを使うのは贅沢と言う意見があるが、どうしても食べてくれない脂質を何とか食べさせるためのパンケーキ

途中で食事療法を切り替えるのは困難。食事の作り方は、試行錯誤で家族ごとに開拓してきた。慣れた方法を変えるのは大変
古典的ケトン食でも、修正アトキズ食でも、作り慣れた食事療法を、継続できるようにしてほしい。

・ガイドラインに対して

ガイドラインは生涯継続できることをサポートしてくれるガイドラインであってほしい

ガイドラインが公表される前に、一番の当事者である患者・家族の声を届けられるようにしてほしい

栄養士にも意見を聞いてほしい

D . 考察

GLUT1欠損症では、食事療法の思春期を超えたら中止できるかもしれないと当初言われていたが、成人後に診断された症例でも、食事療法が明らかに有効な症例があり、成人後も継続することが必要と判明してきた。

KFは、食事療法を続けるために非常に有用で、患者によっては、KFなしでの食事療法継続は困難である。一方で、患者家族も需給が逼迫していることは理解しており、節度を持ってKFを利用することに協力できるという患者は多かった。

今後も患者に継続的に情報を渡して、持続可能なKF利用を促すことが重要と考えられた。

E . 結論

KFは、食事療法を継続する上で、不可欠な人がいることが判明した。

KFの需給が厳しいことは、患者会や普段の診療の中で、患者には伝わっており、需

給が崩れないように努力するつもりであることがわかった。

KFの供給に関する情報をもっと患者に積極的に伝えることで、患者が主体的にKF供給の問題に携わるきっかけになると思われた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. West 症候群に対する vigabatrin の有効性 廣恒実加, 下野九理子, 林 良子, 橘 雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 松下賢治, 青天目 信, 谷池雅子, 大園恵一 . 脳と発達, 51 (4) : 240-244, 2019 .

2. West 症候群を発症し、焦点発作が難治に経過した solitary cortical tuber の 1 例 . 桑山良子, 青天目 信, 中井理恵, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 柿田明美, 貴島晴彦, 大園恵一 . 大阪てんかん研究会雑誌, 30 (1) : 13-17, 2019

3. レノックス・ガストー症候群 . 青天目 信 . 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 監修・編集, 指定難病ペディア 2019, 日本医師会雑誌 148 (1) : p. S103-104, 2019.

4. グルコーストランスポーター 1 欠損症 . 青天目 信, 酒井規夫 . 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 編, 指定難病ペディア 2019, 日本医師会雑誌 . 148 (1) : p. S281, 2019.

5. Quantitative susceptibility mapping (QSM) evaluation of infantile neuroaxonal dystrophy. Fujiwara T, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Nabatame S, Yi W, Tomiyama N. BJR Case Rep, 5 (2) : 20180078, 2019.

4. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y,

Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi T, Goto Y I, Matsumoto, N. J Med Genet,56 (6) :396-407, 2019.

6. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. Takata A, Nakashima M, Saitsu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi J I, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N. Nat Commun,10 (1) : 2506,2019.

7. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. Itoh M, Dai H, Horike S I, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y I, Kato, Y. Brain,142 (3) : 560-573,2019.

8. グルコーストランスポーター1欠損症 (GLUT1

欠損症)の多数例の検討 青天目 信,富永康仁,下野九理子. 特殊ミルク情報, (55) :33-37, 2019

9. 長期間にわたりケトン食療法を行っているグルコーストランスポーター1 (GLUT1)欠損症の1例 東田好広, 郷司 彩, 森 達夫, 香美祥二, 青天目 信, 下野九理子. 特殊ミルク情報, (55) :43-46, 2019

2. 学会発表

1. AAN2019, the 71st American Academy of Neurology Annual Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA. Genetic, Biochemical and Clinical Characteristics Correlations in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome in a Single Center Study. Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA, Kuriko KAGITANI-SHIMONO, Keiichi OZONO.

2. 第13回 香川小児てんかん懇話会 : 19.09.13, 香川. ケトン食療法の実際・薬物療法併用の工夫. 青天目 信

3. 第3回 TG学会 : 19.10.19, 東京. 長期間の高脂質食の継続が必要な GLUT1 欠損症の長期経過について. 青天目信

4. 第53回日本てんかん学会シンポジウム8「小児期発症のてんかん性脳症 up to date」: 19.10.31, 神戸. 先天性 GPI 欠損症. 青天目 信 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし