

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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

課題1 先天代謝異常の成人期医療体制の整備について

課題2 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

課題1 先天代謝異常は、かつて小児期特有の疾患であったが、新生児マススクリーニングによる早期発見・早期治療、病態理解の進歩による全身管理の向上や新規治療の開発により、成人期に至った患者が増えている。また、成人期発症や成人期に診断される軽症の患者もある。いくつかの例外的な先天代謝異常を除いては、従来、先天代謝異常は小児科医が診療していたが、小児科医は、成人期特有の疾患の診療は不得手であり、成人期の健康管理は、小児科医と成人診療科医が協力して行う必要がある。これまで成人診療科医が簡便に入手できる、成人期の先天代謝異常に関する先天代謝異常の資料はなかった。小児期については類書があり、極めて多彩な疾患のある先天代謝異常では、まずは目の前の患者を診療する医師にとっては、その疾患に関する情報が必要であることから、ネット上の資料としての書籍が有用であると考えられた。

課題2 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、需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。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

A. 研究目的

課題1 先天代謝異常の成人患者の診療は、現在、先天代謝異常を専門とする小児科医が担当していることが多い。しかし、成人特有の疾患については、小児科医は診療経験が乏しく、適切な対処が困難である。他の小児疾患でも、成人診療科への移行期医療体制の整備が必要であると言われるが、先天代謝異常では、どのように整備すべきか、次のように検討を進めた。

- 1) 成人診療科で、どのような時に成人診療科を受診することになるのか。
- 2) 成人診療科医にとって、先天代謝異常のどの

ような特徴が障害となっているのか。

3) こうした問題を克服するために、どのように対処すればよいかを検討した。

課題2 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

課題1 エキスパートオピニオンとして、小児科で先天代謝異常、小児神経疾患を診療している専門医の意見を集約し、移行期医療での問題点を抽出した。また、実際に移行期診療を手掛けている医師の経験を反映して、解決のための方策を考えた。

(倫理面への配慮)

日常臨床経験からのエキスパートオピニオンを集積する研究であり、新規情報取得による倫理的な問題は生じないと考えられた。

課題2 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

課題1

1) 成人診療科で先天代謝異常の患者を診療する場面は、どのような状況が想定されるか

・それまでに医療機関受診歴のない成人期発症、もしくは軽症型の患者が、成人診療科を受診した時

・成人期を迎えた先天代謝異常の患者が、生活習慣病や悪性疾患、心不全・腎不全・肝不全などを合併した際に、各専門診療科の医師に共観依頼をした時

・小児科医・先天代謝異常の専門医が小児期からフォローしていた患者が成人し、地域医療でフォローするようになった時。これには、小児病院では成人後の診療をしないという方針のある病院がある場合、神経症状が重度で自立できない患者では、保護者の高齢化に伴い、小児期に診療していた医療機関に通院し続けることが困難にな

る場合が考えられた。

2) 成人診療科で先天代謝異常の診療で困難を感じると思われる点

・専門分科した成人診療科では、多臓器に影響の及ぶ先天代謝異常は、多くの専門家の調整役が必要である。

・安全な診療に生化学・分子細胞生物学的な理解が必要で、通常の医療行為でも、何らかの異常を引き起こすのではないかと言う危惧がある。

・食事療法が特殊で、栄養指導が可能な人材を見つけにくい。

3) こうした問題を克服するために可能な対処は何か。

・成人期の先天代謝異常に関して、入手が容易な資料を提供することを考えた。紙の書籍を出版するよりも経費面、何よりも成人診療科の医師にとって、先天代謝異常全般に精通することよりも、まずは眼前の患者の疾患に関する情報を容易に入手することのほうが重要であろうと考えられることから、ネット上で電子媒体で入手できる方が良いと考えられた。

資料の内容として、次の項目を考えた

総論

先天代謝異常の概説

食事療法

特殊ミルク制度

特殊な薬物療法

全身管理の注意点

各論

疾患として、アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常、尿素サイクル異常、脂肪酸代謝異常、ケトン体代謝異常、糖質代謝異常、ミトコンドリア病、神経伝達物質代謝異常、金属代謝異常、胆汁酸代謝異常、先天性GPI欠損症を含めた。

各章の内容は、病態、疫学、症状、成人診療科で診療するきっかけ、診断、緊急時の治療、慢性期の治療と日常生活管理、体調不良時診療の注意点、成人後の大きなライフイベント時の注意点(妊娠・出産・授乳、手術、悪性疾患の治療)、予後

課題2

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

修正アトキン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、修正アトキンズ食は、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関拓してきた。慣れた方法を変えるのは大変

古典的ケトン食でも、修正アトキンズ食でも、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

課題1 成人に至る先天代謝異常は、今はまだ多くはないが、確実に今後増えていくため、成人期の課題について情報を整備

することは、生涯にわたる健康管理の上で、重要と考えられた。成人診療科の医師にとって重要な情報は、特に緊急時の診療での基本的な治療方針や安全な治療方法について、すばやく検索可能であること、小児期と成人期で管理方針が異なることがあるか否かを明らかにすることと考えられた。

課題2 GLUT1欠損症では、食事療法は、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

課題1 成人期の先天代謝異常の患者の健康管理のために、電子媒体でネット上に資料を整備することが必要と考えられた。

課題2 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. 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, 40(3): 188-195, 2018

2. Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S,

Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIG0 deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat*, 38(7): 805-815, 2017

3. Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saito H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination. *J Hum Genet*, 62(11): 997-1000, 2017

4. 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*, 40(3):188-95, 2018

5. 青天目信. グルコーストランスポーター1欠損症. *小児内科*, 50:772-773, 2018

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

7. Itoh S, Kurosaka H, Murata Y, Morita C, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K, Yamashiro T. Analysis of craniofacial character of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Orthodont Waves*, 78:151-9, 2019

8. 青天目信, 酒井規夫. グルコーストランスポーター1欠損症. *日本医師会雑誌 指定難病ペディア* 2019, 148(1):S281, 2019

9. 青天目信. 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. *特殊ミルク情報*, 55:43-46, 2019

2. 学会発表

1. Nabatame S, Yamashita T, Hirotsune M, Watanabe A, Tanigawa J, Iwatanni Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K. The Ratio of Cerebrospinal Fluid Glucose/ Blood Glucose is Correlated with the Severity of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology: 17.05.11-14, 福岡 Brain Dev 2017;39(Suppl3):235.

2. 青天目信, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 大園恵一. グルコーストランスポーター1欠損症の成人例の検討 (Adult cases of glucose transporter 1 deficiency syndrome) 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456

3. 富永康仁, 谷河純平, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 岩谷祥子, 下野九理子, 青天目信, 村上良子, 木下タロウ, 大園恵一. 先天性 GPI アンカー欠損症における血清 ALP 値の検討. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S370

4. 保科めぐみ, 三島博, 青天目信, 下野九理子. 修正アトキンス食療法の継続が困難だったグルコーストランスポーター1欠損症の姉妹例. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S334

5. 豊野美幸, 沢石由記夫, 青天目信, 下野九理子, 小國弘量. 修正アトキンス食と TRH 療法により認知機能が向上したグルコーストランスポーター1欠損症候群の1例. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456

6. 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎. 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1欠損

症 . 第 121 回日本小児科学会学術集会 :
18.04.20-22, 福岡 日本小児科学会雑誌
2018;122(2):262

7. 松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか,
岡 桃子, 林 良子, 青天目 信, 長谷川 俊
史 . グルコーストランスポーター1 欠損症と
してフォロー中に白質信号異常を呈した 1
例 . 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-
06.02, 千葉 脳 と 発 達
2018;50;(Suppl)S312

8. 谷河 純平, 岡本 伸彦, 富永 康仁, 北
井 征宏, 青天目 信, 宮武 聡子, 三宅 紀
子, 松本 直通, 木下 タロウ, 村上 良子,
大園 恵一 . 先天性 GPI 欠損症と鑑別を要し
た症例を含む ZTK 症候群の新規 3 例の検討
. 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-
06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

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

10. 青天目信 . 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 .
第 3 回 TG 学会 : 19.10.19, 東京 .

11. 青天目信 . 先天性 GPI 欠損症 . 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 .

(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