

分担研究課題名

先天代謝異常症の移行期医療と成人期の医療体制に関する研究
GLUT1 欠損症の重症度予測因子に関する研究

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

グルコーストランスポーター1欠損症は、重症度がスペクトラムを呈し、重症例から軽症例まで臨床像が幅広いことがわかってきた。これまで病型と髄液糖値や髄液糖血糖比を対照した研究により、重症度を決定する因子であるとは示されてきたが、それを定量化した検討はこれまでなかった。今回、発達指数(新版K式のDQ)、小脳運動失調重症度スケール(SARA)とバイオマーカーを対照することで、重症度を決定する回帰式を求めることができた。

A. 研究目的

GLUT1欠損症は、乳児期に発症して、知的障害、難治てんかん、種々の運動異常を呈する古典型と呼ばれる比較的重症の病型と、乳児期を過ぎてから発症するが、症状は、必ずしもすべての症状を呈するとは限らない非古典型と呼ばれる病型まで、重症度はスペクトラムを呈する。乳児期に診断して、早期に治療を開始することにより、症状を軽減できることが期待され、実際に症例報告もあって、軽症であると言われているが、そうした軽症例は、もともと軽症であった可能性は否定できない。

もともと髄液糖や髄液糖血糖比が疾患の重症度を予測できるバイオマーカーと考えられてきたが、病型との対応では相関があることは示されていたが、重症度を数値化した指標では、相関を示されていなかった。

このたび、当院に受診歴のある患者50名について、患者リストを作成し、髄液検査の結果と発達指数(新版K式のDQ)、小脳運動失調重症度スケール(SARA)との関連を検討した。

B. 研究方法

カルテより後方視的に髄液検査結果と発達検査結果(DQ)、SARAの結果を検討した。SPSS ver25.0を用い、まず、①DQと髄液糖、②DQと髄液糖血糖比、③SARAと髄液糖、④SARAと髄液糖血糖比で単回帰分析を行った。

DQ、SARAに影響を与える因子は多数想定されたため、重回帰分析をステップワイズ法を用いて行った。

独立変数として、発症年齢、診断年齢、治療開始年齢、髄液糖採取年齢、髄液糖値、血糖値、髄液糖血糖比、DQ評価時年齢、DQ評価時のケトン食施行の有無*、SARA評価時年齢、SARA評価時のケトン食施行の有無*の11個の独立変数が考えられた。なお、*をつけた2つは、その項目の有無なので、ダミー変数とした。

しかし、髄液糖血糖比は髄液糖を血糖値で割った値であり、相関が強く、また、髄液糖採取年齢は、診断年齢とほぼ同値であり、治療も速やかに開始された症例がほとんどであったため、髄液糖血糖比、診断年齢、治療開始年齢は多重共線性の問題を考慮して、独立変数から除外。ついで、血

糖も関連が弱いと考えられたため除外した。

サンプル数が50であったため、独立変数は5とすることが妥当と考えられ、DQを従属変数とする検討⑤については、発症年齢、髄液糖採取年齢、髄液糖値、DQ評価時年齢、DQ評価時のケトン食施行の有無を独立変数、SARAを従属変数とする検討⑥については、発症年齢、髄液糖採取年齢、髄液糖値、SARA評価時年齢、SARA評価時のケトン食施行の有無を独立変数とした。

(倫理面への配慮)

当院、倫理委員会で、研究計画の審査を行い、承認された。

C. 研究結果

単回帰分析の結果では、それぞれの回帰式と決定係数は、

① $y = 3.352x - 60.177$, $R=0.839$, $R^2=0.703$

② $y = 186.450x - 19.415$, $R=0.695$, $R^2=0.483$

③ $y = -0.965x + 46.567$, $R=0.809$, $R^2=0.655$

④ $y = -61.162x + 37.599$, $R=0.731$, $R^2=0.535$

となった。

重回帰分析では、独立変数としては、髄液糖のみが選択されて

⑤ $y = 3.352x - 60.177$, $R=0.839$, $R^2=0.703$

⑥ $y = -0.965x + 46.567$, $R=0.809$, $R^2=0.655$

となった。

D. 考察

得られた回帰式と決定係数からは、髄液糖、髄液糖血糖比のいずれも、重症度予測に用いることは可能と考えられたが、髄液糖血糖比よりも髄液糖の方が、有用と考えられた。

今後、介入を行った場合に、もともとの重症度を考慮した予測発達指数をもとに、介入の効果を判定できるようになると考えられた。

E. 結論

GLUT1欠損症の臨床的重症度には、髄液糖値や髄液糖血糖比といった、GLUT1蛋白の活性を反映する値が影響を与えていることが理論的には考えられたが、それを数値化することができた。

今後、新規の介入治療が可能になった場合に、介入による改善度合いを算定できるようになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. J Med Genet in press.

2. Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. Brain Dev

2021;43(1):69-77.

3. Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M. Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study. J Neuroinflammation 2021;18(1):8.

4. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. J Neurol Sci 2021;422:117321.

2. 学会発表

1. 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20.04.30, パリ The effect of additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K

2. 第123回 日本小児科学会学術集会 : 20.4.10-12, Web開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の1例 浜野彰太, 青天目 信, 大藪恵一 日本小児科学会雑誌124: 401, 2020

3. 第40回 日本骨形態計測学会 : 20.6.18-20, Web開催 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一, 山城 隆

4. 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性 GPI 欠損症の1女兒例 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子

5. KCNA遺伝子変異を認めたepisodic ataxia

type1の1家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藪恵一 脳と発達 52: S222, 2020

6. 第68回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20.10.17, 大阪 焦点発作の群発および stroke-like episodeで発症した、不完全型 Sturge-Weber症候群の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一

7. 第16回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21.01.17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成Type II bの一例 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藪恵一

(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