

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」

グルコーストランスポーター1欠損症におけるケトン食療法導入後の抗てんかん薬治療の意義について

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

グルコーストランスポーター1欠損症では、ケトン食療法が有効であるが、ケトン食療法導入後に残存したてんかん発作に対する抗てんかん薬投与の意義は未解明である。後方視的に検討したところ、てんかんを有する Glut1DS 患者 42 名に対し、ケトン食療法が導入された患者 38 名中、発作が消失した患者は 9 名 (24%)、90%以上減少した患者は 12 名 (38%) で、非常に有意義と考えられた。ケトン食療法後も発作が残存した患者 29 名中、抗てんかん薬を追加して改善を認めた症例は 10 例あり、ケトン食療法と抗てんかん薬の併用は有用であると考えられた。

研究協力者氏名
所属機関名及び所属機関における職名
下野 九理子
大阪大学連合小児発達学研究所（小児科）
准教授
富永康仁
大阪大学連合小児発達学研究所（小児科）
助教

食療法の効果とケトン食療法開始後に残存したてんかんに対して、抗てんかん薬を追加することがどの程度有効であるかを検討した。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院に、2004年3月から2021年12月までに受診歴のある Glut1DS の患者のデータを後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

「グルコーストランスポーター1欠損症における臨床的特徴と長期経過に関する後方視的研究」は、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて、審査を受けて承認されている。（承認番号 15332）なお、この研究については、当院の患者については、保護者の同意を得ている。

C. 研究結果

当院を受診歴のある Glut1DS の患者は 45 名で、うちてんかんを有する患者は 42 名であった。発作型は、欠伸発作が 26 名、焦点意識減損発作が 25 名、焦点強直発作が 24 名、焦点起始両側強直間代発作が 16 名、脱力発作が 2 名、スパズムが 1 名であった。ケ

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1欠損症 (Glut1DS) は、血中から脳内にグルコースをとりこむ輸送体蛋白である Glut1 の機能低下による疾患で、発達遅滞、難治てんかん、種々の運動異常が中心的な症状である。てんかんや運動異常に対して、グルコースの代替エネルギーとしてケトン体を脳に供給できるケトン食療法が第1選択の治療であるが、てんかんを呈する患者の全例でてんかん発作を完全に消失させるわけではない。

Glut1欠損症のてんかんにおけるケトン

トン食療法を導入した患者は40名であった。ケトン食療法の内訳は、古典的ケトン食療法が31名、修正アトキズ食が7名、食事療法導入後に早期に脱落した患者が2名であった。

ケトン食療法を行って、てんかん発作が消失した患者は9名(24%)、90%以上減少した患者が12名(38%)、50%以上減少した患者が4名(11%)、減少率が50%に満たなかった患者が4名(11%)であった。また、食事療法開始前の発作頻度が低いため、比較できなかった患者が5名(13%)いた。

発作が残存した29名の患者の内、抗てんかん薬を追加することで発作が改善した患者は10名であった。

有効だった抗てんかん薬は、VPAが6名、LTGが1名、CLBが1名、NZPが1名であった。

D. 考察

Glut1DSの患者におけるてんかん発作は難治のことが多く、24%で発作消失、38%で90%以上発作を減少させたケトン食療法は、非常に有用な治療であると考えられた。また、ケトン食療法だけで発作を消失させられなかった症例でも、抗てんかん薬を追加することで発作が改善することがあった。また、逆に、抗てんかん薬のみでは発作抑制ができなくても、ケトン食療法に抗てんかん薬を併用することで発作の改善を認めため、ケトン食療法と抗てんかん薬の併用は有用と考えられた。

また、VPAやベンゾジアゼピンは、細胞実験ではGlut1の活性を低下させるという報告があり、実臨床でも投与は避けるべきであるという報告もあった。しかし、今回の検討では有効な例もあり、注意をしながら投与する意義はあると考えられた。

E. 結論

Glut1DSのてんかんでは、ケトン食療法は有効であり、抗てんかん薬の追加は試みるべきと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T,

Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.

2. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 3(45):45, 2021.
3. 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, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 58(8):505-13, 2021.
4. Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23(4):579-89, 2021.
5. Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T. Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. *Brain Dev* 43(9):952-7, 2021.
6. Nabatame S The anatomical and functi

- onal rationale for conducting dysphagia rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
7. Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24(1):82-94, 2022.
 8. Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K. Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series. *J Med Case Rep* 16(1):60, 2022.
 9. Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* in press
2. 学会発表
 1. 青天目信. 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状 レット症候群の臨床的研究 ガイドブック作成から見えてきたこと. 第63回 日本小児神経学会学術集会: 21. 5. 27-29, 脳と発達 2021; 53:S102
 2. 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藪恵一. 先天性glycosylphosphatidylinositol(GPI)欠損症に対するピリドキシン大量療法. 第63回 日本小児神経学会学術集会: 21. 5. 27-29 脳と発達 2021; 53:S297
 3. 向井昌史, 青天目信, 小川勝洋, 谷河純平, 富永康仁, 下野久理子, 押野悟, 貴島晴彦, 大藪恵一. 脱力発作に対して迷走神経刺激療法が著効したLennox-Gastaut症候群の1例. 第230回 大阪小児科学会. 21. 06. 26
 4. 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野久理子, 青天目信, 大藪恵一. 新生児期からエベロリムスを導入した結節性硬化症のてんかん患者の一例. 第17回 日本てんかん学会近畿地方会: 21. 07. 18
 5. 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴井良輔, 澤村文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝, 山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目淳. グルコーストランスポーター1欠損症の歩行異常 三次元歩行解析を用いた検討. 第54回 日本てんかん学会学術集会: 21. 09. 23-25
 6. Shin Nabatame. Glucose Transporter 1 Deficiency: Past Experience, Current Status, and Future Challenges. The 22nd Annual Meeting of The Infantile Seizure Society: 21. 10. 22-24
 7. 青天目信. 難治てんかんに対するケトン食療法. 第4回中性脂肪学会: 21. 12. 04
- (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