

「グルコーストランスポーター1 欠損症に関する調査研究」

Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 医学部 非常勤講師）

研究要旨

グルコーストランスポーター1（Glut1）欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患であり、代謝性脳症として病態を捉えることが重要である。空腹や運動によるエネルギー不足が誘因となり、一過性の脳機能障害として症状が発作性に出現する。症状出現に誘発因子や改善因子を伴う非てんかん性発作（NESz）は、発作発症予防や急性期治療を考える上でも、非誘発性発作であるてんかん発作（ESz）とは鑑別を要する。そこで、自験例における Glut1 欠損症の NESz の実態について調査した。当院外来通院中の Glut1 欠損症患者のうち NESz を有する 15 名（88%）を対象とした。全例 *SLC2A1* 遺伝子異常により確定診断され、ESz も全例に認めた。総数 47 例の NESz は、発作性の運動異常症 17 例、意識変容 7 例、疼痛 6 例、弛緩性麻痺・脱力 6 例、異常眼球運動 5 例、嘔吐 5 例、感覚麻痺 1 例に大別された。ケトン食療法が実施された 11 名における総数 33 例の NESz のうち 82% は治療前から出現しており、その 67% は治療後に軽快した。持続運動前や発作時に補食することでも軽快した。発作持続時には、ESz では神経の興奮を抑える迅速な抗てんかん薬治療が必要であるのに対し、NESz ではエネルギー補給、安静が治療の基本となる。筋緊張の亢進や低下、意識の変容を伴う発作の場合、抗てんかん薬による急性期、慢性期治療を開始すべきか、補食で対処すべきかの判断に苦慮する。Glut1 欠損症患者において新規治療を含めて治療のアウトカムを考える上でも、NESz の正確な診断は重要である。NESz の診断の手がかりを追究することと、発作の発症予防や治療などのガイドラインを作成することが課題にあげられ、さらなる実態調査研究を必要とした。

研究協力者氏名

青天目信（大阪大学大学院医学系研究科小児科 講師）
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 准教授）
夏目 淳（名古屋大学大学院医学系研究科障害児（者）医療学 教授）
柳原恵子（大阪母子医療センター小児神経科 部長）
下野九理子（大阪大学大学院連合小児発達学研究所 准教授）
藤井達哉（滋賀県立小児保健医療センター 小児科・滋賀県病院事業庁技監）
中務秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1（Glut1）欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患であり、代謝性脳症として病態を捉えることが重要である [1]。空腹や運動によるエネルギー不足が誘因となり、一過性の脳機能障害として症状が発作性に出現する。認知障害や運動異常症（運動失調、痙縮、ジストニアなど）などの慢性神経症状、及びてんかん性や非てんかん性の発作性症状を呈し、多様な臨床症状の組み合わせによって特徴付けられる [2-4]。症状出現に誘発因子や改善因子を伴う非てんかん性発作（non-epileptic seizure; NESz）は、発作発症予防や急性期治療を考える上でも、非誘発性発作であるてんかん

発作(epileptic seizure; ESz)とは鑑別を要する。自験例における Glut1 欠損症の NESz の実態について調査し考察する。

B. 研究方法

東京女子医科大学病院に現在通院中の Glut1 欠損症 17 名 (男 13、女 4) のうち、NESz と考えられる発作を有する 15 名 (88%) を対象とし、性別、年齢、Glut1 欠損症の診断法、慢性神経症状、治療、及び NESz の発作症状、発症年齢、誘発因子・増悪因子、診断、対処法と転帰について、診療記録から後方視的に情報を収集した。ESz は本来非誘発性の自発性発作である。発作の出現に、誘発因子や改善因子を伴う発作を NESz と定義した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠し研究を実施する (東京女子医科大学倫理委員会 承認番号: 2021-0183)

C. 研究結果

1. 対象の属性と Glut1 欠損症の診断

対象 15 名の属性は 5~44 歳 (中央値 21 歳) (男 12 名、女 3 名) で、全例で *SLC2A1* 遺伝子異常 (ミスセンス変異 9 名、フレームシフト変異 1 名、ナンセンス変異 3 名、欠失 2 名) が同定され確定診断されており、うち 4 名は家族例であった。髄液糖低値は 12 名で確認され、3 名では髄液検査は実施されなかった。髄液糖/血糖比は、1 名で 0.47 (髄液糖値は 32mg/dL) であったが、他 11 名では 0.29~0.44 (平均 0.36) であった。2 名において赤血球 3-*O*-メチル-*D*-グルコース取り込み能の低下も認めた。

2. 慢性神経症状

知的水準は平均下域 1 名、境界域 1 名、軽度遅滞 4 名、中等度遅滞 1 名、重度遅滞 4 名、最重度遅滞 3 名で、全例で ESz を合併し、発症年齢は 0 歳 2 か月~7 歳 (中央値 1 歳 0 か月) であった。慢性運動異常症は、運動失調が 13 名と最も多く、痙性は 8 名、ジストニアは 5 名に合併し、2 名はどの運動異常症も認めなかった。

3. 治療

てんかん合併例では抗てんかん薬療法が行わ

れた。ケトン食療法導入は 11 名 (修正 Atkins 食 7 名、3:1 古典的ケトン食 3 名、MCT ケトン食 1 名)、未導入は 4 名で、現在 7 名のみ修正 Atkins 食で継続している。

4. 非てんかん性発作 (NESz)

総数 47 例の NESz は、発作性の運動異常症 17 例、意識変容 7 例、疼痛 6 例、弛緩性麻痺・脱力 6 例、異常眼球運動 5 例、嘔吐 5 例、感覚麻痺 1 例に大別され (表 1)、各人 1~6 (中央値 3) 種類の発作を有した。運動異常症のうち 5 例 (ジストニア 2 例、ハイパーキネジア 2 例、コレア 1 例) は発作性労作誘発性ジスキネジアと診断した。両下肢をバタバタと動かす発作は、他の不随意運動に該当せずハイパーキネジア (運動過剰症) と診断した。発作性の痙性対麻痺は足クローヌスの頻発や欠足歩行の出現で気付かれた。ミオクローヌスは、動作時、姿勢保持時や、驚愕反応性に現れた。下肢痛が下肢の運動異常症に先行することもあった。嘔吐発作の 3 例は周期性嘔吐症と診断されていた。いずれの発作においても意識消失はなく、意志伝達可能例では前行性及び逆行性健忘はなかった。慢性運動異常症がない 2 名でも NESz は存在した。

発症年齢 (中央値) については、異常眼球運動は乳児期、運動異常症、嘔吐は幼児期後半、意識変容、疼痛、弛緩性麻痺・脱力は学童期であった (表 1)。

全ての発作出現に誘発、改善因子を認めた。空腹、低ケトーシス、持続運動、疲労、発熱・感染症、夏季、入浴後、寒暖差、精神的ストレス、情動変化などで増悪し、食事、安静、休息・睡眠、夏季終了後、等で改善する誘発発作であった。Glut1 欠損症の乳児期の初発症状となりえるオプソクローヌスが、次の哺乳までの食間が長いと観察されたという報告もあった。

ケトン食療法が行われた 11 名における総数 33 例の NESz のうち 27 例 (82%) は治療前から出現しており、その 18 例 (67%) は治療後消失ないし軽減し、9 例 (33%) は無効であった。NESz の 6 例 (18%) は、ケトン食療法中に新規に発症し、1 例はケトンフォーミュラの制限時にのみ見られた。ケトン食療法では、意識変容は 4 例、嘔吐 3 例、疼痛 3 例 (下肢痛 2 例)、運動失調 3 例、痙性麻痺、ハイパーキネジア、ジストニア、交互性片麻痺、オプソクローヌスは各 1 例、

TRH療法では、顔面けいれん1例、アセタズラミド服用では、ハイパーキネジア2例、脱力2例、痙性麻痺、ジストニア、コレア各1例、ゾニサミド服用では、ハイパーキネジア、下肢痛各1例、ピラセタム服用では、ミオクロヌス1例が軽快・消失した。加齢とともに自然消失例もあった。

持続運動前にケトンフォーミュラを摂取することで痙性麻痺の1例が予防できた。発作時にケトンフォーミュラ、MCTゼリー、チーズなどを補食することでオプソクロヌス、ミオクロヌス、コレア、痙性麻痺、下肢痛の各1例が軽快した。

D. 考察

1. 非てんかん性発作 (NESz) の定義

てんかん発作 (ESz) は、「非誘発性発作」であり、明らかな誘因がない慢性疾患としての自発性発作である [5]。一方、なんらかの誘因 (空腹、運動、疲労・睡眠不足、ストレス、感染症・発熱、など) があって発症する場合は NESz であることが多く、このような「誘発性発作」は急性症候性発作、状況関連発作ともよばれ、脳炎、外傷、脳血管障害、そして Glut1 欠損症のような代謝異常などの脳への急性侵襲に対する反応として発症する発作が該当する。本研究では、ESz と NESz の鑑別において、一部は発作時脳波を参考としたが多くは発作時脳波の評価が困難で、誘発因子及び改善因子を伴い、意識レベルや持続時間等を参考にして鑑別した。発作頻度が多くないことより発作時脳波検査による評価はできなかったが、発作性の運動異常症に対しては、家族参加の動画からも評価した。

2. Glut1 欠損症における NESz の実態

Glut1 欠損症は、発見された当初よりてんかん性脳症として認知されてきたが [6]、代謝性脳症として病態を捉えることが重要であり、NESz も本症の主要な臨床的特徴である [2]。Gras らは 2013 年以前の文献を検索して Glut1 欠損症の表現型スペクトラムが幅広いことを示し、NESz は臨床現場での重要な診断の手がかりになると述べた [2]。NESz の発生率は、自験例では患者の 88% に認めたが、Gras らの文献検索のまとめでは約 30% [2]、Pons らの 57 名に対するビデオ録画と診療録を用いた後方視調査では 28% [7]、

Klepper らが 56 名に対して実施した質問紙調査における発作性運動異常症のみを対象とした発生率は 73% であった [8]。本邦の全国実態調査 (2015 年) における 33 名では、発作性運動失調、発作性ジスキネジア/ジストニア、発作性運動麻痺 (片麻痺/四肢麻痺)、周期性嘔吐、発作性頭痛が、それぞれ 30.3%、39.4%、33.3%、45.5%、6.1% の患者にみられた [4]。Gras らの報告では、発作性運動異常症 (発作性労作誘発性ジスキネジア、発作性非運動誘発性ジスキネジア、周期性運動失調症、発作性パーキンソニズム)、発作性脱力、発作性疼痛 (発作性頭痛含む)、一過性の眠気、嘔吐、発作性不快気分などを NESz に分類した [2]。エピソードは通常数分から数時間続き、その頻度は 1 日あたり数回から 1 年に数回であり、NESz の存在、頻度及び重症度は、慢性神経障害の程度及び重症度とは関連しなかった。Klepper ら (2016 年) がまとめた非てんかん性の運動異常症の特徴は、運動制御 (63%)、筋緊張 (55%)、発語 (30%)、覚醒度 (30%) の障害であった [8]。エピソードは数秒から数分間持続し、年齢と共に増加し、主に、運動 (38%)、低ケトーシス (23%)、睡眠不足 (21%) などで誘発され、性別、低髄液糖症、SLC2A1 変異、ケトン食の種類とは無関係であった。自験例における発生率は約 9 割であり、他の報告では NESz とは認識されていない、あるいは ESz と誤診されている発作もあると考えた。

3. NESz の鑑別の難しさ

実際には、発作性意識変容に対する非定型欠伸発作や焦点意識減損発作、ミオクロヌスに対するミオクロニー発作との鑑別は容易ではなかった。本研究における対象とした発作のいずれにおいても意識消失はなく、意志伝達可能例では前行性及び逆行性健忘はないことも鑑別に用いることができると考えた。NESz としてのミオクロヌスは Glut1 欠損症では一般的でないが、その場合には動作時、姿勢保持時や驚愕反応性に現れるという鑑別点なども報告されている [3]。NESz は抗てんかん薬に反応しないことで薬剤抵抗性てんかんや発作時脳波で異常がなければ心因反応や詐病と診断される可能性がある。発作性労作誘発性ジスキネジア (ハイパーキネジア) の 1 名において、発作が持続するため生理食塩水を用いたプラセボ静注を行ったところ

頓挫したため、明らかな精神的ストレスの存在下での発症であったことも併せて心因反応あるいは詐病と診断したが、ストレス誘因の NESz であった可能性もあった。入浴後や歩行企図時に歩行困難となり、膝這い移動を始めた症例の原因が発作性の脱力あるいは足クローヌスの連発であったり、下肢をバタバタと動かすという発作の原因が発作性のコレアやハイパーキネジアであったりという症例もあり、ESz では説明がつかない奇異な神経症状が Glut1 欠損症における NESz で説明がついたことも重要な知見であった。柳原らは、Glut1 欠損症に周期性嘔吐症の合併が多いことに注目したが、ACTH・ADH 放出を伴っていた [9]。

4. NESz に対する対処法

Klepper の報告では、患者の 48% においてはケトン食療法前に NESz があり、治療後その 7 割で発作は消失し、3 割は無効であった [8]。患者の 25% はケトン食療法中に NESz を発症した。ケトン食療法が行われた自験例における総数 33 例の NESz のうち 82% はケトン食療法前に出現しており、治療後はその 67% で発作は消失ないし軽減し、33% は無効であった。NESz の 6 例 (18%) は、ケトン食療法中に新規に発症した。ケトンフォーミュラを用いたおやつを持続運動前に摂取していた男子で、ケトンフォーミュラの今後の供給問題を心配してその使用を控えた生活を試してみたところ、歩行企図時にクローヌスが連発し膝這い移動をせざるをえなくなった。元の生活に戻したところ発作は消失した。また自験例において、オプソクローヌス、ミオクローヌス、コレア、痙性麻痺、下肢痛などの発作時にケトンフォーミュラ、MCT ゼリー、チーズなどの補食することで発作は軽快していたが、リスク管理上問題がないとはいえない。発作持続時には、ESz では神経の興奮を抑える迅速な抗てんかん薬治療が必要であるのに対し、NESz ではエネルギー補給、安静が治療の基本となる。筋緊張の亢進や低下、意識の変容を伴う発作の場合、抗てんかん薬による急性期、慢性期治療を開始すべきか、補食で対処すべきかの判断に苦慮する。Glut1 欠損症患者において新規治療を含めて治療のアウトカムを考える上でも、NESz の正確な診断は重要である。例えば、遺伝子治療ではてんかん源性は治せず、機能異常として発症する NESz の改善で

評価する必要があると考える。

参考文献

1. Papetti L, et al. Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev.* 2013; 35: 827-41.
2. Gras D, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris).* 2014; 170: 91-9^{SEP}.
3. Klepper J, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020; 5: 354-65.
4. Ito Y, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37: 780-9^{SEP}.
5. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 1: 8-12.
6. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome—2007 update. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 707-16.
7. Pons R, et al. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord* 2010; 25: 275-81.
8. Klepper J, et al. Paroxysmal Nonepileptic Events in Glut1 Deficiency. *Mov Disord Clin Pract.* 2016; 3: 607-10.
9. 柳原恵子, ほか. 周期性嘔吐症を伴った Glut-1 (グルコース輸送担体 1) 異常症の 3 例. *脳と発達* 2005 ; 37 : S339.

E. 結論

本研究は、Glut1 欠損症における NESz の実態を明らかにする予備的研究であり、NESz の診断の手がかりを追究することと、発作の発症予防や治療などのガイドラインを作成することが課題にあげられ、さらなる実態調査研究を必要とした。今後、患者家族会の協力のもと調査対象数を増やして質問紙調査を実施する準備を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

