

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、早期介入の効果判定基準、重症度寄与因子に関する研究
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 (Glucose transporter 1 deficiency syndrome: Glut1DS) において、髄液糖や髄液糖/血糖比といった髄液パラメーターは、発達指数 (DQ) や小脳運動失調重症度スケール (SARA) と単回帰分析を行ったところ中等度の関連を認めた。また、1歳未満で診断した症例で、診断時の髄液糖と DQ の関連は、1歳以上で診断した症例とは有意に差を認めたが、1歳以上で再検した時のパラメーターでは差は認めなかった。したがって、1歳以前で診断した症例は別に考慮する必要があり、早期介入例の治療効果判定時には、生来の重症度を考慮する必要があった。髄液乳酸と DQ, SARA でも中等度の相関を認めたが、髄液糖と髄液乳酸の間には高い相関は認めず、重回帰分析の結果、髄液糖と髄液乳酸は、神経症状に対して独立して寄与していることが判明した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

下野 九理子

大阪大学連合小児発達学研究科（小児科）

准教授

富永康仁

大阪大学連合小児発達学研究科（小児科）

助教

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、種々の運動異常が主要な症状である。検査所見として、髄液糖低下、髄液糖/血糖比の低下が重要である。また、髄液乳酸も低値となることもGlut1DSの特徴である。ケトン体はグルコースの代替エネルギーとして脳で利用可能であり、別の輸送体であるMCT1を介して脳内に入るため、ケトン体を大量に産生が可能となるケトン食療法

を施行すると、種々の症状が改善する¹⁾。

Glut1DSにおいて、早期発見・早期治療により、予後が改善する、あるいは正常化するという報告がある^{2, 3)}。一方で、重症度については、重症例から軽症例までスペクトラムを呈するとされている。患者を軽症群と重症群に分けて、髄液糖や髄液糖/血糖比に有意差があることは報告されている。今回、髄液パラメーターと重症度の間の関連について、回帰分析を行った。髄液パラメーターとして、髄液糖、髄液糖/血糖比、髄液乳酸を、重症度としては、新版K式2001の発達指数 (DQ) と小脳運動失調重症度スケール (SARA) を用いた。

また、乳児期に臨床症状から重症度を正確に予測することは容易ではなく、早期介入がどの程度の効果があると判定できるのか、乳児期診断・治療開始例についても同様の検討を行った。

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月までに受診したGlut1欠損

症の患者について、診療録から後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

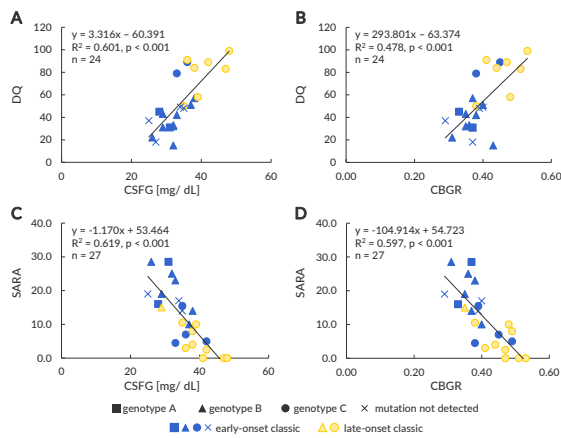
当院、倫理委員会で、研究計画の審査を行い、承認された。

C. 研究結果

(1) 1歳以上で診断された患者についての回帰分析

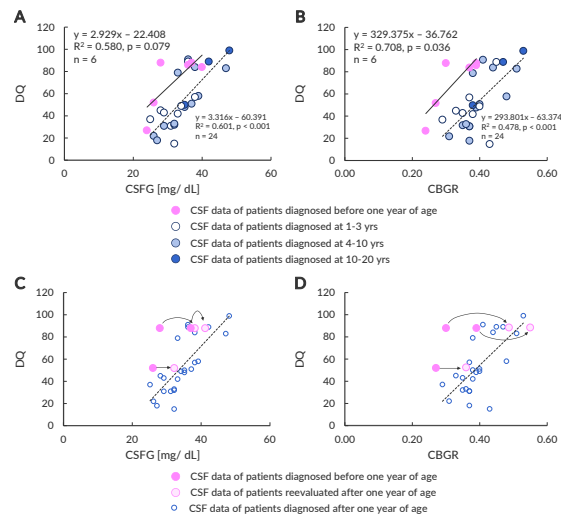
単回帰分析の結果、それぞれの回帰式と決定係数は図1の通りであった。

図1



(2) 1歳未満で診断された患者のデータの特異性

図2



1歳未満で診された患者6名では、SARAは検討できなかったため、DQについて検討した。診断時の髄液パラメーターとDQの関連を、(1)で検討された回帰分析と比較した結果は図2の通りであった。共分散分析を施行すると、髄液糖とDQについては、

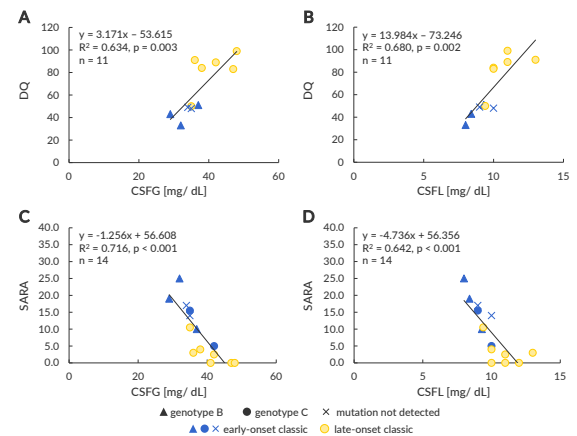
$p = 0.002$ 、髄液糖/血糖比とDQについては $p < 0.001$ で有意に差を認めた。

6名中3名で、1歳以上になった時に、髄液検査を再検した。再検時の髄液パラメータとDQとの関連は、1歳以上で診断された患者の回帰直線に近くなった。

(3) 1歳以上で診断され、髄液乳酸を測定した患者についての回帰分析

単回帰分析の結果、それぞれの回帰式と決定係数は図3の通りであった。

図3



(4) 重症度における髄液乳酸の寄与

髄液糖と髄液乳酸の相関は、図4の通りで、中等度の相関を認めた。過去の報告でも、髄液糖と髄液乳酸には相関はないという報告もある⁴⁾。髄液糖と髄液乳酸の相関が高くなかったため、それぞれが重症度に独立して寄与している可能性を考慮して、髄液糖、髄液乳酸の2変数を説明変数として重症度にどのように寄与しているか、重回帰分析を行った結果は表1のとおりである。

図4

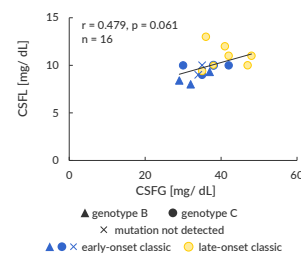


表 1

	Beta (95% CI)	p-value

DQ R ² 0.881	=	Constant	-107.682 (-160.081 to -55.302)	0.001
		CSFG	2.053 (0.767 to 3.340)	0.006
		CSFL	9.685 (4.206 to 15.164)	0.004
SARA R ² 0.899	=	Constant	71.665 (57.533 to 85.797)	< 0.001
		CSFG	-0.876 (-1.242 to -0.511)	< 0.001
		CSFL	-2.944 (-4.399 to -1.488)	< 0.001

D. 考察

Glut1DSにおいて、重症度は、髄液糖、髄液糖/血糖比の双方と、中等度の関連を認めた。髄液糖の方が、髄液糖/血糖比よりも、良い関連を認めた。その理由として、髄液糖も血糖も、食事やホルモン、ストレスなどの影響を受けて日内変動を呈するが、髄液糖よりも血糖の方が変動の程度が大きく速い⁵⁾。このため、血糖を要素として含む髄液糖/血糖比は不安定であり、より安定した髄液糖が指標として優れていると考えられた。

乳児期に診断した例では、診断時の髄液パラメーターとDQの関連は、1歳以上で診断された患者における関連とは、共分散分析で有意に差があった。しかし、これらの乳児期診断例で、1歳以上になってから髄液検査を再検した再検時の髄液パラメーターとDQの関連は、1歳以上で診断された例における関連と差がないように見えた。これは、早期診断・早期介入をしても、DQについては1歳以上で診断した患者と差がないことを意味しているのかもしれない。今後、さらなる検討が必要だが、乳児期に早期診断・早期介入した患者の治療効果を判定する際に、こうした生来の重症度を考慮に入れた評価法が必要であることを示している。

髄液糖以外に、髄液乳酸をパラメーターとして、重症度との回帰分析を行ったところ、髄液乳酸も中等度の関連を認めた。髄液糖と髄液乳酸の間には相関はあるが中等

度であったため、重症度について、髄液糖と髄液乳酸の2変数を説明変数とする重回帰分析を行ったところ、DQでは0.881、SARAでは0.899と高い決定係数が得られた。これは、重症度を予測する際に髄液糖と髄液乳酸の2者を考慮した方が良く、髄液糖と髄液乳酸が独立して重症度に寄与していることを示している。回帰分析で高い決定係数が得られることは、必ずしも因果関係があることを保証しない。神経細胞が活動するために、乳酸が重要な役割を果たしているという研究⁶⁾と、神経細胞が活動すると乳酸が上昇するという研究⁷⁾があり、今回の乳酸高値と神経症状が良いことが、どちらの要素によるものかわからないが、髄液乳酸を上げる治療が治療法として候補となりえるとは考えられた。

E. 結論

Glut1DSにおいて、髄液パラメーターを用いて重症度を回帰式を用いて予測できた。髄液糖と髄液乳酸は、それぞれ独立して重症度に関連する因子であった。1歳未満で採取した髄液パラメーターは、1歳以上で採取したパラメーターと区別して評価する必要がある。治療効果の判定のためには、生来の重症度を考慮に入れる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.
2. Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J. Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Pediatr Neurol* 132:23-26, 2022.
3. 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* 24(4):726-8, 2022.

4. Saffari A, Kellner M, Jordan C, Rosengarten H, Mo A, Zhang B, Strelko O, Neuser S, Davis MY, Yoshikura N, Futamura N, Takeuchi T, Nabatame S, Ishiura H, Tsuji S, Aldeen HS, Cali E, Rocca C, Houlden H, Efthymiou S; SYNaPS Study Group, Assmann B, Yoon G, Trombetta BA, Kivisäkk P, Eichler F, Nan H, Takayama Y, Tessa A, Santorelli FM, Sahin M, Blackstone C, Yang E, Schüle R, Ebrahimi-Fakhari D. The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15. *Brain* in press.

5. Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M. Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSP-O-PET study. *Neuroimage Clin* :103288, 2022.

6. Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K. Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome. *Seizure* 106:77-9, 2023.

7. Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome *J Neurol Sci* 447:120597, 2023

2. 学会発表

1. 橋本有観, 渡辺陽和, 青天目信, 繁縄翔太, 菅野直記, 馬場達也, 三好宏昌, 川西邦洋, 濱田悠介, 吉川真紀子, 徳永康邦, 茶山公祐. 当院で診断されたGLUT1欠損症の3例. 第126回日本小児科学会. 22. 4. 16

2. 増田 奈保子, 青天目 信, 平野 翔堂, 北井 征宏, 荒井 洋, 武内 俊樹, 上原 朋子, 鈴木 寿人, 小崎 健次郎, 岡本 伸彦, 大藪 恵一. 知的障害・低緊張と常同運動を認めたGNB1遺伝子病的バリエーションを認めた1例. 第126回日本小児科学会 22. 4. 17

3. 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 富永康仁, 下野九理子, 青天目信, 大藪恵一. バクロフェン持続髄注療法の中毒症状が疑われた歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の一例. 第92回大阪小児神経学懇話会 22. 5. 12

4. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tomi-

naga, Kuriko Shimono-Kagitani, Toshiyuki Mano, Keiichi Ozono. Ketogenic diet introduction and modification in an adult patient with Glut1 deficiency syndrome. 第64回日本小児神経学会学術集会 22. 6. 2

5. 青天目信. 『てんかん診療を多職種で考える』当施設のてんかん診療における食事療法の取り組み. 第10回全国てんかんセンター協議会 23. 02. 10

6. 青天目信. GLUT-1欠損症治療におけるケトン食の実際. 第1回日本ケトン食療法学会 23. 03. 12

(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