

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  
GLUT1 欠損症の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

（課題 1） 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することが判明した。

（課題 2） Glut1DS で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効果の後方視的に検討した。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%) であった。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<sup>1)</sup>。

（課題 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<sup>2, 3)</sup>。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。

(課題2) Glut1DS のてんかんにおけるケトン食療法の効果と、ケトン食療法開始後も残存したてんかんに対する追加した抗てんかん薬の有効性について検討した。

## 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月までに受診したGlut1欠損症の患者45名について、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。

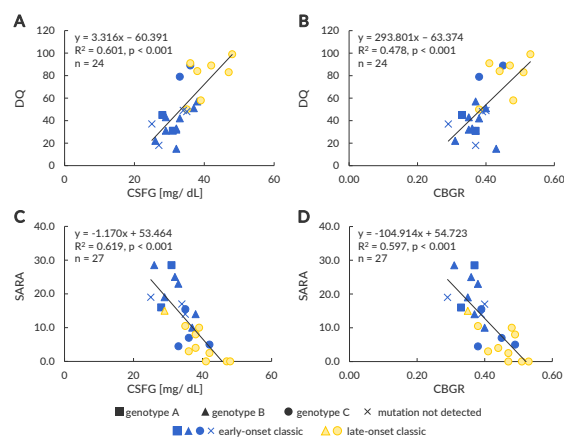
## C. 研究結果

(課題1)

(1) 1歳以上で診断された患者についての回帰分析

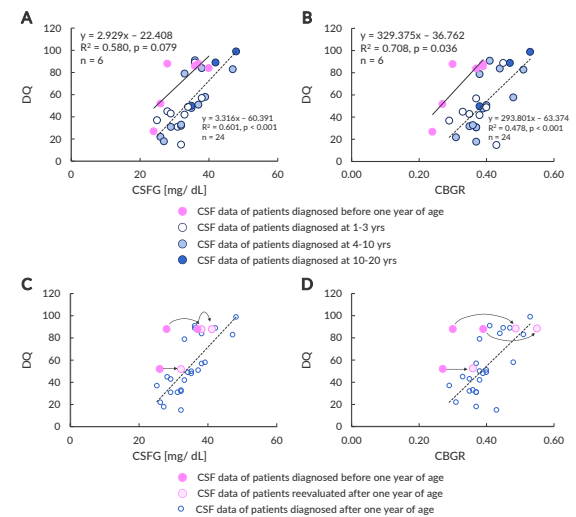
単回帰分析の結果、それぞれの回帰式と決定係数は図1の通りであった。

図1



(2) 1歳未満で診断された患者のデータの特

図2



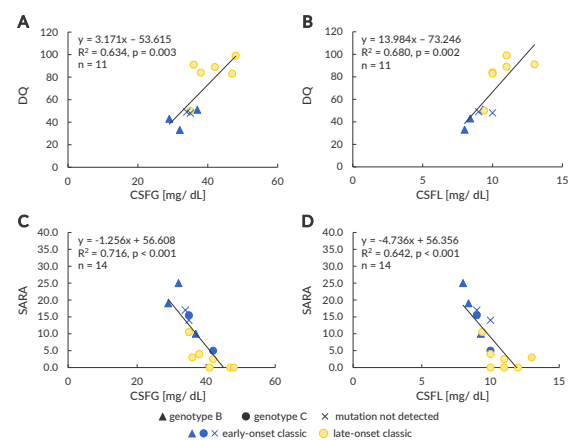
1歳未満で診された患者6名では、SARAは検討できなかったため、DQについて検討した。診断時の髄液パラメーターとDQの関連を、(1)で検討された回帰分析と比較した結果は図2の通りであった。共分散分析を施行すると、髄液糖とDQについては、 $p = 0.002$ 、髄液糖/血糖比とDQについては $p < 0.001$ で有意に差を認めた。

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ーと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<sup>4)</sup>。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

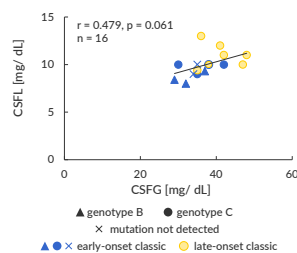


表1

		Beta (95% CI)	p-value
DQ R <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> = 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

(課題2) 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、修正アトキンズ食が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

(課題1) 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<sup>5)</sup>。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、重症度との重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<sup>6)</sup>と、神経細胞が活動すると乳酸が上昇するという研究<sup>7)</sup>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はわからないが、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。

(課題2) Glut1DSにおけるてんかん発作は難治であり、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った。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

(課題1) Glut1DSにおいて、髄液パラメータ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は、1歳以上で採取したパラメータ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。

(課題2) 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. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

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. 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女児例 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. 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
6. 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴木良輔, 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

7. 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
8. 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
9. 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, 徳永康行, 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
10. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, 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
11. 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
12. 青天目信. GLUT-1 欠損症治療におけるケトン食の実践. 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