

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：グルコーストランスポーター1 欠損症に関する研究

Glut1 欠損症において状況関連発作をてんかん発作から鑑別する重要性

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) 欠損症患者において、長時間の絶食や運動後のエネルギー欠乏に起因する一過性の脳機能障害によって引き起こされる非てんかん性発作 (NESz) の臨床的特徴を検討し、さらに、てんかん発作 (ESz) との鑑別のための発作特性を明らかにした。

この後方視的研究では、14 人の Glut1 欠損症患者（男 11, 女 3）の NESz (n=57) と対照群として ESz (n=23) を対象とし、全員がヘテロ接合性の病原性 *SLC2A1* 変異を有していた。

NESz は発作性の意識変容 (n=8)、運動異常症 (n=35) (異常眼球運動、運動失調、痙性、脱力、不随意運動)、感覚異常症 (n=8)、嘔吐症 (n=6) に分類され、発症年齢のピークは 5~10 歳であった。ケトン食療法は NESz 43 発作の 77% に有効であった。高負荷の運動前や発作中に補食をすることで、NESz を予防または軽減できた患者もいた。Glut1 欠損症関連 NESz は、基本的に特異的な誘発因子や改善因子を有する状況関連発作である。NESz は、「完全な意識消失がないこと」、「発作が長引いても発作後の回復が早いこと」で ESz と区別できた。

NESz の認知度は低い、ESz とは異なる治療アプローチが必要である。NESz と ESz の鑑別を意識することは、急性増悪発作の予防や治療の方針を決める上で不可欠である。

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 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科 准教授）
中務秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）
小川 優里子（東京女子医科大学小児科）

損症は、脳へのグルコース輸送障害により脳機能障害をきたす代謝性脳症である[1]。てんかん発作 (ESz) は本症の中核症状であるが、長時間の絶食や運動後のエネルギー欠乏という状況に関連した、一過性の脳機能障害の表現型として、非てんかん性発作 (NESz) も現れる。認知機能障害、運動異常症(運動失調、痙性、ジストニアなど)などの慢性神経症状に加えて、ESzやNESzなどの発作性急性増悪症状をあわせた多様な臨床症状の組み合わせが特徴である[2-4]。Glut1欠損症患者の診療において、NESzは認知度が低く、ESzと誤って診断されている可能性がある。症状の発現に誘発因子と改善

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1 (Glut1) 欠

因子を伴うNESz[5]は、非誘発性発作であるESzとは異なる急性および慢性治療が必要である。NESzの存在は、特に患者が様々なタイプの発作性症状を有する場合や、同時または連続する複数の発作性症状を伴う複雑なエピソードを有する場合に、Glut1欠損症の臨床的診断の手がかりとなる可能性がある[2]。今回、ESzとの鑑別診断に焦点を当て、Glut1欠損症におけるNESzの臨床的特徴を調査した。

B. 研究方法

東京女子医科大学病院に通院中の*SLC2A1*遺伝子変異陽性Glut1欠損症患者17人(男13、女4)のうち、NESzを合併した14人(82%)(男11、女3)を対象とした。Glut1欠損症の臨床的特徴、特にNESzの臨床的特徴、正確な分類、発症年齢、誘発因子と改善因子、治療法、転帰を含む臨床情報を診療録から後方視的に収集した。

NESzは、発作時脳波が得られた場合、てんかん放電を伴わない発作性不随意現象と定義した。脳波が得られない場合は、家族提供の発作時ビデオ、小児神経科医による直接の視診、または養育者からの詳細な聞き取り調査に基づいてNESzと診断した。NESzの頻度、持続時間、タイミングはさまざまであったため、発作時の脳波やビデオを記録できたのは12人の患者のみであった。

ESzの診断は、詳細な問診と発作間欠期てんかん性脳波放電の局在、または可能であれば発作時ビデオ脳波との組み合わせによって行った。

問診では、NESzとESzを区別するために、介護者に以下の3つの質問をした：1) 発作時の誘発・改善因子の有無とその再現性、2) 発作時の患者の反応性、3) 発作に伴う苦痛の程度である[6]。

まず、ESzとNESzの臨床的特徴を個別に分析し、その後、NESzの診断を支持しうる鑑別因子を同定するために、NESz群(n=57)とESz群(n=23)の間で比較した(表1)。症例対照研究である以上、NESzのみをもつGlut1欠損症患者とESzのみをもつGlut1欠損症患者の臨床的特徴を比較できるとよかった。しかし、各患者はNESzとESzの両者を有し、さ

らに複数の発作型を有していたため、NESz群全体とESz対照群全体の間で発作特性を比較し、鑑別因子を明らかにすることにした。

鑑別因子としてのカテゴリーデータはカイ二乗分析を用いて分析した。検定の有意水準は $p < 0.05$ とした。多重比較後のp値はBonferroni法で調整した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京女子医科大学の倫理委員会の承認(承認番号: 2021-0183)を得て、オプトアウト方式で行われた。個人が特定されないよう匿名性に十分配慮した。

C. 研究結果

1. ESzの臨床的特徴

ESz(n=23)は、定型欠神発作(Ab)(n=1)、非定型欠神発作(aAb)(n=3)、焦点意識減損発作(FIAS)(n=5)、全般性強直間代発作(GTCS)(n=7)、ミオクロニー発作(MS)(n=5)、脱力発作(AS)(n=2)に分類された。AbとaAbは、いずれも2-3Hz全般性棘徐波複合の連続の発作時脳波により診断され、30秒以内の短い意識消失を示し、早朝に出現することが多かった。MSとASは、発作時ポリグラフまたはビデオ発作時脳波で確認された。しかし、FIASとGTCSは、発生頻度が少ないため、養育者からの問診と抗発作薬(ASM)への反応性によって診断された。FIASの特徴は、数分間続く完全または不完全な意識消失と、それに続く発作後のもうろう状態である。MSのように短時間だが頻回の発作であると、発作後の眠気を引き起こすことがある。

2. NESzの分類

14人の対象者から、計57のNESzが抽出された(表2)。これらは、発作性の意識変容(n=8)、運動異常症(n=35)、感覚異常症(n=8)、嘔吐症(n=6)に分類された。運動異常症には、発作性異常眼球運動(n=6)、発作性運動失調(n=7)、発作性痙性(痙性麻痺)(n=3)、発作性脱力(弛緩性麻痺)(n=6)、発作性不随意運動(n=13)があった。痙縮と脱力の発作性発現は、作動性筋と拮抗性筋

の関与という点でそれぞれジストニアとアキネジアに共通する特徴を有するため、運動異常症に含めた。各患者には1〜7種類(平均4.0種類)の発作がみられた。それぞれの発作の発症年齢は新生児期から成人期まで幅広く分布し、5〜10歳がピークであった。

すべてのNESzには誘発因子と改善因子があり、状況に関連し、主に、絶食、ケトン食療法(KDT)中なら低ケトシス、持続的な運動、疲労、発熱／感染症で増悪し、頻度は低いが、暑い日／夏、入浴、気温差、精神的ストレス、感情の変化で増悪した。NESzは、疲労の蓄積のためか、夕方や週末に出現する傾向があった。食事摂取、休息、睡眠、秋になって涼しくなることで改善した。発作性運動異常症のほとんどは休息するまで持続した。

完全な意識消失はなかった。前向き健忘や逆行性健忘は、重度の知的障害者や意思疎通が難しい若年患者を除いて、発作後に確認するも認めなかった。ESzとは対照的に、発作が数時間以上続いても、発作後の疲労や睡眠はなく、回復は常に速かった。

3. NESzの治療アプローチと治療転帰

KDTが実施された12人の患者における43のNESzのうち、33発作(77%)は完全に消失したが、残り10発作(運動異常症6、感覚異常症2、意識変容1、嘔吐症1)は残存した。1人の患者では、KDT中止直後に2種類のNESzが新たに出現した。発作性運動異常症をもつ12人の患者のうち10人における24発作中18(75%)でKDTが有効であった。しかし、4人における計6つの発作性運動異常症はKDTが無効であり、うち5発作はKDT開始後に新規に出現した発作であった。

アセタゾラミド(AZA)は、KDTを行っていない2人の患者における計6つの発作性運動異常症(PED 3、弛緩性麻痺2、痙性麻痺1)に対して試みられ、再発を予防した。ピラセタムは、ASMおよびKDTに抵抗性のミオクロヌスをもつ患者1人に試みられ、ミオクロヌスの群発が顕著に減少した。

2人の患者において高負荷の持続運動前に、6人においてNESz発作中に、中鎖トリグ

リセリドを多く含む食品や飲料による補食が行われて、発作症状を予防または改善できた。

4. NESzとESzの鑑別に有用と考えられる発作特性

NESzとESzの鑑別には、以下の特徴的な所見が有用であると考えられた：1)誘発因子と改善因子の存在($p < 0.0001$)、2)発作中に患者が反応できるため、完全な意識消失がない($p < 0.0001$)、3)持続時間が長い(最大数日)が、回復が早い($p < 0.0001$)、4)統計的結論ではないが、NESzは同じ病態で定型的に出現するわけではなく、異なるタイプのNESzが同時または連続して出現することがある($p = 0.043$) (表1)。

D. 考察

1. NESzの臨床的特徴に関する文献報告

Glut1欠損症は、以前はてんかん性脳症として認識されていたが[7]、代謝性脳症としての病態生理を理解することがより重要である[8]。NESzはGlut1欠損症の主要な臨床的特徴であり、代謝性脳機能障害を反映していると考えられている。Grasらによる2013年以前の文献レビューでは、Glut1欠損症の表現型スペクトラムは広く、NESzは様々なタイプの発作性症状や複数の発作が同時あるいは連続して起こる複雑なエピソードを呈すると結論づけており、これは臨床におけるGlut1欠損症診断の重要な手がかりとなるとした[2]。わが国におけるGlut1欠損症の全国調査(2015年)の33人では、発作性運動失調が30.3%、発作性ジスキネジア/ジストニアが39.4%、発作性運動麻痺(片麻痺/四肢麻痺)が33.3%、周期性嘔吐が45.5%、発作性頭痛が6.1%であった[4]。Grasらの報告によると、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、反復発作性運動失調症、発作性パーキンソニズム)、発作性脱力感、発作性疼痛(発作性頭痛を含む)、一過性の眠気、嘔吐、発作性感覚異常などのNESzは患者の30%にみられた[2]。発作は数分から数時間持続し、頻度は1日数回から年数回であったが、NESzの有無、頻度、重症度は

永続的な神経症状の程度や重症度とは関連していなかった。Klepperらによる質問紙調査では、56人の患者の73%でNESzが確認された[6]。NESzの臨床的特徴は、運動制御(63%)、筋緊張(55%)、発語(30%)、覚醒度(30%)の障害と分類が難しい症状であった[6]。NESzは数秒から数分間持続し、年齢とともに頻度が増加し、主に持続運動(38%)、低ケトーシス(23%)、睡眠不足(21%)によって誘発され、性別、低髄液糖症、*SLC2A1*遺伝子変異、KDの種類とは無関係であった。

2. ESzからのNESzの鑑別

Glut1欠損症では、発作性意識変容とaAbやFIAS、ミオクロヌスとMSの鑑別は問診のみでは困難である。そこで、NESzとESzを統計学的に優位に鑑別するために有用と思われる特徴的な所見を確認した(表3)。これらの鑑別はGlut1欠損症だけでなく、他の先天性代謝異常症にも当てはまると考えられる。Klepperらは、予測可能性、反応性、苦痛の性質の違いによって、養育者がNESzとESzを区別していると知った[6]。Glut1欠損症のミオクロヌスは一般にてんかん性であるが、非てんかん性ミオクロヌスには、驚愕性ミオクロヌス、動作性ミオクロヌス、姿勢性ミオクロヌスがある。NESzは、ASMに反応しない場合、薬物抵抗性てんかんと誤診されることがある。また、脳波で発作時てんかん性異常波が認められない場合や、ESzのように常同的に出現しない場合には、心因性非てんかん発作(PNES)と誤診されることがある。逆に、原因不明の薬物抵抗性てんかん患者において、ESzやPNESでは説明できない奇異な発作性エピソードが存在する場合には、Glut1欠損症におけるNESzが示唆される。さらに、背景にある病態生理を意識することは、発作性症状が背景にある慢性神経症状の急性増悪であるかどうかを判断するために重要である。具体的には、Glut1欠損症のNESzは、大脳皮質、大脳基底核、小脳、脳幹の慢性機能障害に起因する顕在的な神経症状の急性増悪とみなすことができる。

3. NESzに対する治療法

Klepperの報告によると、患者の48%はKDT前にNESzを発症していたが、その70%はKDT後に発作を起こさなくなった[6]。一方、25%はKDT中に発作性ジスキネジアを発症した。これまでのいくつかの症例報告から、KDT以外に、AZAは発作性運動異常症の慢性治療の第一選択薬として有望であると考えられる[9-11]。自験2例においても、AZAは発作性労作誘発性ジスキネジア、脱力および痙性麻痺に有効であった。さらに、1人の患者においてピラセタムによりミオクロヌスが改善した。しかし、NESzに対する最も重要な治療戦略は、まず誘発因子を避け、発作が起きたら休息と仮眠させることである(図1)。また、本研究により、持続的運動誘発性の運動異常症の発症予防に補食が有効であることも示唆された。

E. 結論

Glut1欠損症において過小評価されているNESzは、最適な早期スクリーニング法がない本症における早期診断の手がかりともなりえる。持続するESzにはASMによる迅速な治療が必要であるが、持続するNESzには安静とエネルギー補給が必要である(図1)。急性期の治療法を選択する上でも、NESzとESzの鑑別に留意すべきである。

<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.
3. Klepper J, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1欠損症): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1欠損症 study group. *Epilepsia Open* 2020; **5**: 354-65.
4. Ito Y, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT1欠損症) in Japan. *Brain Dev* 2015; **37**: 780-9.
5. Hauser WA, et al. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; **49 Suppl 1**: 8-12.
6. Klepper J, et al. Paroxysmal nonepileptic events in Glut1 deficiency. *Mov Disord Clin Pract* 2016; **3**: 607-10.

7. De Vivo DC, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;**325**:703-9.

8. Ichord RN. Perinatal metabolic encephalopathies. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. *Swaiman's Pediatric Neurology*. 5th edition. Principles and Practice. China: Elsevier Saunders, 2012: 100-19.

9. Anheim M, et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol* 2011;**258**:316-7.

10. Chambon R, et al. Partial effectiveness of acetazolamide in a mild form of GLUT1 deficiency: a pediatric observation. *Mov Disord* 2013; **28**: 1749-51.

11. Michel V, et al. Long-term improvement of paroxysmal dystonic choreoathetosis with acetazolamide. *J Neurol* 2006; **253**: 1362-4.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *MGM reports* 2023; 34: 1-7.

2. 学会発表

なし

3. その他発表

1) グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症. 日本先天代謝異常学会編. 新生児マススクリーニング対象疾患等 診療ガイドライン 2019 Part2. 東京

: 診断と治療社. 2023:144-53.

2) (mini column) 先天性トランスポーター異常症. 日本先天代謝異常学会編. 新生児マススクリーニング対象疾患等 診療ガイドライン 2019 Part2. 東京: 診断と治療社. 2023:154.

3) 伊藤 康. グルコーストランスポーター1 欠損症とは. グルコーストランスポーター欠損症に対する遺伝子治療. <https://plaza.umin.ac.jp/~glut1/about.html> (参照 2024-3-31)

4. 班会議発表

1) 伊藤 康. 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 欠損症の成人移行に向けての課題と要望に関する調査検討-. 令和5年度第1回班会議. 2023.07.10

2) 伊藤 康. 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 欠損症診療ガイドラインの今後の改訂点～新規スクリーニング法と遺伝子治療について～. 令和5年度第2回班会議. 2023.11.02

3) 伊藤 康. Glut1 欠損症診療の現状と展望 ～小坂班の研究成果で何がかわるか～. 2023年度AMED 遺伝子治療合同班会議 再生医療等実用化研究事業「グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療開発」(小坂班). 2023.12.17

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1 てんかん発作と非てんかん性発作の鑑別に有用と考えられる発作特性

てんかんに関連する発作特性の存在	てんかん発作 (ESz) (n=23)	非てんかん性発作 (NESz) (n=57)	p 値
非誘発性	20 ¹⁾ (87.0%)	0 (0%)	<0.0001
発作中の反応の悪さ	23 (100%)	0 (0%)	<0.0001
完全な意識消失	18 ²⁾ (78.3%)	0 (0%)	<0.0001
長時間持続発作の既往 (30 分以上)	2 (8.7%)	40 (70.2%)	<0.0001
発作後の反応の悪さ	23 ³⁾ (100%)	0 (0%)	<0.0001
異なるタイプの発作が同時に出現しない	23 (100%)	48 (84.2%)	0.0431

*1, ESzのように覚醒度の影響なのか, NESzのように長時間の空腹の影響なのか区別できないため, 早朝に起こることが多かった非定型欠神発作 (n=3) を含めず; *2, 時に部分的に反応した焦点性意識減損発作 (n=5) を含めず; *3, ミオクロニー発作のように, 短時間だが頻回に生じると発作でも, 発作後の眠気を引き起こすこともある。カイ二乗検定の有意水準は $p < 0.05$ で, Bonferroni 補正により $p < 0.008$ に調整された。

表2 Glut1欠損症患者14人における非てんかん性発作の分類と種類

分類	非てんかん性発作の種類
意識の変容 (n=8)	意識減損 (n=4)、頻率(2)、不活発(2)
運動異常症 (n=35)	
異常眼球運動 (n=6)	オブスクローヌス(2)、回転性眼振(2)、下方視(1)、偏視(1)
運動失調症 (n=7)	
痙性(痙性麻痺) (n=3)	痙性対麻痺(2)、痙性対麻痺/片麻痺(1)
脱力(弛緩性麻痺) (n=6)	全身脱力(4)、一側脱力(1)、交互性片麻痺(1)
不随意運動 (n=13)	筋攣縮(3)、ジストニア(2)、ミオクローヌス(2)、ハイパーキネジア(2)、コレア(2)、コレオアテトーシス(1)、口腔ジスキネジア(1)
発作性労作誘発性ジスキネジア (n=5)	ジストニア(2)、ハイパーキネジア(2)、コレア(1)
感覚異常症 (n=8)	
四肢の異常感覚 (n=6)	下肢痛(3)、下肢しびれ(3)
頭痛 (n=2)	
嘔吐症 (n=6)	嘔吐(5)、嘔気(1)

表3 てんかん発作との鑑別ポイント

非てんかん性発作 (NESz) は、

- 基本的には誘発因子と改善因子を有する状況に関連した発作である（予測可能性があるとみえる）。
- 発作中に患者が反応できるため、完全な意識消失がない。
- 発作が長引いたとしても、発作後の疲労や睡眠がなく回復は良い。
- 同時または連続して複数の発作性症状が出現することもある。

NESz は急性期治療においてESzとは異なった治療アプローチが必要である

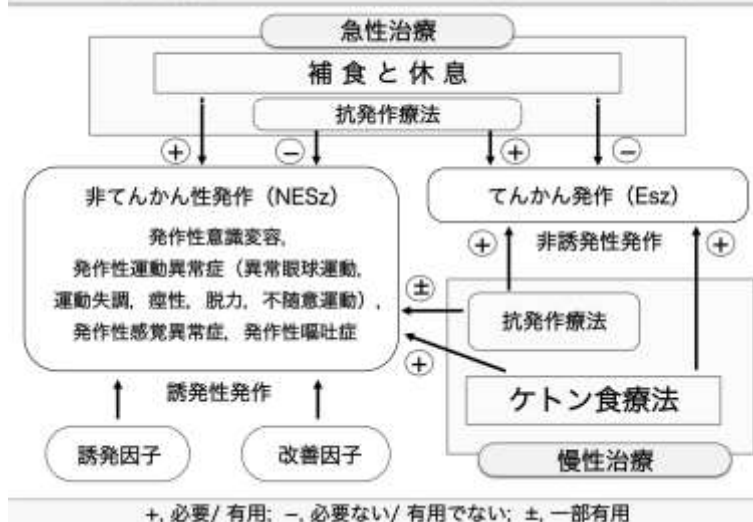


図 Glut1 欠損症における急性増悪発作に対する治療アプローチ