入院下に埋伏智歯抜歯を行った グルコーストランスポーター1欠損症患者の1例

元木 彩子^{1,2)}・濱田 正和¹⁾・西山 今日子¹⁾
清水 英孝¹⁾・由良 義明¹⁾・鶴澤 成一¹⁾

A patient with glucose transporter-1 deficiency who underwent third molar extraction under hospitalization

MOTOKI Ayako^{1,2)}・HAMADA Masakazu¹⁾・NISHIYAMA Kyoko¹⁾
SHIMIZU Hidetaka¹⁾・YURA Yoshiaki¹⁾・UZAWA Narikazu¹⁾

Abstract: Glucose transporter 1 (GLUT-1) deficiency is a rare metabolic disorder of the brain caused by mutations of GLUT-1 gene and inefficient use of glucose. In this disease, ketogenic diet therapy is necessary to supply ketone bodies instead of glucose as the energy source of the brain. We report a patient with GLUT-1 deficiency who was hospitalized and underwent third molar extraction. This is the first such report in the field of oral and maxillofacial surgery. There was no problem with preoperative starvation testing. Therefore, we performed the operation with the patient under general anesthesia. His teeth were extracted successfully without any complications such as convulsive attacks, hypoglycemia, or unexpected blood levels of ketone bodies. When we treat patients with GLUT-1 deficiency, it is important to closely cooperate with pediatricians, anesthesiologists, pharmacists, and dieticians in the perioperative management of patients.

Key words: Glucose transporter type-1 deficiency (グルコーストランスポーター1欠損症), ketogenic diet (ケトン食), third molar extraction (智歯抜歯)

緒 言

グルコーストランスポーターは、細胞の代謝で必要とされるグルコースが生体膜を通過する際、ナトリウムポンプの電気勾配により活性化する能動輸送タンパク質で、これまでに14種類が同定されている^{1,2)}。そのうち、グルコーストランスポーター1は、脳の血管内皮細胞に存在し、血中のグルコースを脳内に輸送する³⁾。De Vivoら⁴⁾は、1991年にグルコーストランスポーター1遺伝子 *SLC2A1* が変異し、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことで発症する代謝性脳症をはじ

めて報告した。その後、諸国からグルコーストランスポーター1欠損症 (Glut-1欠損症) の症例が報告されるようになっていく^{5~10)}。この疾患では、グルコース以外を用いて脳に必要なエネルギーを補うため、ケトン体を供給するケトン食療法が行われる^{11,12)}。そのため、本疾患を有する患者の口腔外科手術に当たっては、入院下で厳重な栄養管理が求められる。今回われわれは、Glut-1欠損症の若年成人に対して、入院下の埋伏智歯抜歯を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 18歳, 男性。

初 診: 2014年7月。

主 訴: 不正咬合。

既往歴: Glut-1欠損症。生後2か月からてんかん発作やチアノーゼを認め、大学病院小児科でバルプロ酸、カルバマゼピン、ゾニサミド、アセタゾラミド、ニトラゼパム投与による治療を行ったが、てんかん発作は持続していた。6歳時に成長ホルモン分泌不全性低身長と診断され、15歳まで成長ホルモン補充が行われた。8歳時に行った髄液検

¹⁾ 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病態制御学講座
口腔外科学第二教室

(主任: 鶴澤成一教授)

²⁾ りんくう総合医療センター口腔外科

(主任: 大前政利部長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery II, Osaka University Graduate School of Dentistry (Chief: Prof. UZAWA Narikazu)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Rinku General Medical Center (Chief: Dr. OHMAE Masatoshi)

受付日: 2019年1月12日

採択日: 2020年5月26日

写真 1 初診から約 3 年後の顔貌写真

正貌は左右非対称で、側貌は convex type を呈し、オトガイ部の後退感を認める。

査の結果、髄液糖 39mg/dL、血糖 90mg/dL、髄液糖 / 血糖比 = 0.43 (<0.45) であり、赤血球の 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験で低下を認めたため、Glut-1 欠損症と診断された。SLC2A1 遺伝子検査では変異は認めず、脳液にも異常は認めなかった。その後、ケトン食療法を開始し、てんかん発作や痙攣性麻痺、小脳運動失調症の改善がみられた。また、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断され、持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure, 以下 CPAP) を継続している。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013 年、不正咬合について当院矯正科を紹介にて受診した。下顎後退がみられ、外科的矯正治療の適応との判断で、2014 年 7 月、当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：身長 169 cm、体重 56 kg。体格は中等度で、栄養状態は良好であった。知的障害と小脳運動失調のため、発語は不明瞭であった。

口腔外所見：正貌は左右非対称で (写真 1A)、側貌は convex type を呈しており、オトガイ部の後退感を認めた (写真 1B)。開口量は 30mm であった。

口腔内所見：overjet は 7 mm、overbite は 4 mm であり、過蓋咬合を認めた。下顎前歯が口蓋に接触しており、下顎は後退感を認めた (写真 2)。両側下顎智歯は完全埋伏の状態、周囲歯肉に発赤腫脹は認めなかった。

X 線所見：パノラマ X 線写真にて、両側下顎智歯は水平埋伏状態を認めた (写真 3)。

血液検査所見： β ヒドロキシ酪酸は 300 μ mol/L と高値

写真 2 初診時の口腔内写真

過蓋咬合を認め、下顎前歯が口蓋に接触し、下顎は後退感を認める。

写真 3 パノラマ X 線写真

両側下顎智歯は水平埋伏状態である。

であり、血糖値は 92mg/dL で正常値であった。

臨床診断：骨格性下顎後退症、両側下顎水平埋伏智歯。

処置および経過 (図 1)：骨格性下顎後退症に対する下顎

図1 入院中の経過

を前方移動する外科的矯正治療を前提とし、術前矯正治療として下顎完全埋伏智歯を抜去する方針とした。そこで、全身麻酔下手術に想定される絶食、ストレスへの対応能を事前に評価した。2015年10月、小児科に入院し、ソルデム 3A[®] (グルコース濃度 4.3w/v %) 80mL/hr を輸液し、水分摂取以外は48時間絶食とした。この絶食試験の結果、一時的な軽いミオクロームスや舞踏運動を疑わせる不随意運動を生じたが、てんかん発作はみられなかった。絶食中の血液検査では、 β ヒドロキシ酪酸値は $588 \mu\text{mol/L}$ であり日常生活時の値 $200 \sim 500 \mu\text{mol/L}$ (正常値: $0 \sim 80 \mu\text{mol/L}$) と比べて大きな変動はなかった。また、血糖値の変動もみられなかった (日常生活時の値: 90mg/dL)。しかし、48時間の絶食後の空腹状態からケトン食を再開したところ、短時間で完食し、その1時間後に嘔吐した。この絶食試験の結果を踏まえて、同年12月、全身麻酔下にて両側下顎埋伏智歯を抜去することとなった。入院に当たり、手術に際しての絶食期間は術前日夜から術当日夕方までの約24時間とし、提供する食事はケトン食とした。脂肪 (g): 非脂肪 (炭水化物 (g) + タンパク質 (g)) に相当するケトン比は 2.5:1、摂取カロリーは 2,300 kcal とした。術前の開口量は 30mm と制限されていたが、麻酔導入後、と

くに開口障害を呈することはなく、開口器にて 40mm 程度の開口量の確保が可能であることを確認できた。全身麻酔下、1%塩酸リドカイン (1:100,000 エピネフリン含有) 総量 8.0mL を使用し局所麻酔のうえ、手術は下顎水平埋伏智歯抜歯の通法に準じて行った。手術時間は1時間46分、出血量 5 mL であった。手術中および術後の輸液には糖質を含まない重炭酸リンゲル液 (ビカーボン[®]) や酢酸リンゲル液 (ソリューゲン F 注[®]) を使用した。嘔気、嘔吐予防のためメトクロプラミド (プリンペラン[®]) 10mg を静脈内投与し、術当日の夕方より再開するケトン食は、ミキサー食として少量から摂取するように指導した。手術当日の血糖値は $91 \sim 129\text{mg/dL}$ 、 β ヒドロキシ酪酸値は $600 \sim 1,700 \mu\text{mol/L}$ で推移し、術後にてんかん発作はみられなかった。抗菌薬は、術直前にセファゾリンナトリウム (セファメジン[®]) 1g を静脈内投与し、術後はセフジトレンピボキシル (メイアクト MS[®] 300mg/日) を経口投与した。入院期間は3日間で、術翌日に退院したが、その後の観察で、抜歯窩周囲歯肉の発赤、腫脹といった炎症症状がみられたため、セフジトレンピボキシル (メイアクト MS[®] 300mg/日) を5日間投与し、抜歯窩の局所洗浄を行った。その後の経過は良好で、抜歯窩の完全な治癒がみられた。以降、外科

的矯正治療に向けて治療継続中である。

考 察

Glut-1 欠損症は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症である。症状として知的障害、通常の抗てんかん薬治療に反応しない難治性てんかん、痙性麻痺、小脳運動失調、ジストニアや舞踏運動といった不随意運動などがある⁵⁻⁷⁾。血液検査や髄液検査では、典型例では髄液糖は 40mg/L 以下に低下し、髄液糖と血糖値の比率は 0.45 以下となる⁹⁾。この低髄液糖症を手がかりとして、グルコーストランスポーター 1 をコードする *SLC2A1* 遺伝子の変異の存在が検出されれば確定診断となる。遺伝子検査で変異がない場合は、赤血球の 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験で低下がみられれば診断される¹³⁾。その頻度は 83 万～90 万人に 1 人で、米国では、*SLC2A1* に変異を認めるのは 1,100 人以上と推定されている^{8, 10)}。2011 年度に本邦で行われた全国実態調査で確認されたのは 57 人であり⁹⁾、まれな疾患といえる。

治療としては、ケトン食や修正アトキンズ食を用いた食事療法を行う^{11, 12, 14-17)}。ケトン食は炭水化物とタンパク質の摂取を制限する高脂肪食であり、修正アトキンズ食は炭水化物の摂取のみを制限し、ケトン食と比べてカロリー、タンパク質制限がなく空腹感が少ないため継続しやすい利点があるが¹⁷⁻¹⁹⁾、本症例では使用頻度の高いケトン食療法を行った。

摂取された脂肪は、消化酵素の働きで脂肪酸となり肝細胞内でアシル CoA となってミトコンドリアに入る。そこで β 酸化されアセチル CoA となり TCA 回路に入る。しかし、絶食時などグルコースが少ない時には、過剰なアセチル CoA は肝臓でケトン体の合成に振り分けられ、ケトン体であるアセト酢酸、 β ヒドロキシ酪酸、アセトンが生成される。アセトンはエネルギー源とはならず呼吸から排出される。ケトン体は脂肪酸と違って水溶性であるため、肝臓から全身の他臓器に運ばれ、脳関門を通過することができ、細胞内に入ると再びアセチル CoA に戻され、TCA 回路で代謝されてエネルギー源となる²⁰⁾。

このように、ケトン体は脳内でエネルギー基質となるため、Glut-1 欠損症ではケトン食療法が有効となる。また、エネルギー需要不足による痙攣を抑制する目的で、てんかんの治療にもケトン食が用いられる^{14-16, 18, 19)}。ケトン食は脳障害が進行する前に開始することで患者の QOL を著しく改善させることから、診断がつき次第開始すべきである。しかしながら、わが国の調査では、診断が下されるのは平均で 8.4 歳 (1～33 歳) である⁹⁾。本症例は、診断後直ちにケトン食を開始し、てんかん発作や痙性麻痺、小脳運

動失調症は残存したものの明らかに症状は改善した。成長ホルモン分泌不全性低身長に対し治療を受けているが、成長ホルモン減少が Glut-1 欠損症と関連するとの報告もあることから²¹⁾、低身長はこの疾患の一症状の可能性もある。また、てんかんや運動失調、不随意運動が空腹時や疲労時などに増悪することが知られており¹⁹⁾、今回の入院治療で絶食による空腹や手術侵襲が原因となつててんかん発作を起こすことが危惧された。

そこで、抜歯前に絶食試験を小児科にて行った。絶食試験ではてんかんによる痙攣は起きなかった。実際の抜歯や外科的矯正手術の状況とは異なっていたが、絶食が直ちにてんかん発作に繋がることはないと考えられた。そのため、全身麻酔下での手術は可能と判断し、両側下顎埋伏智歯を抜歯した。対応策として、発作が 5 分以上持続する場合は、ジアゼパム坐剤 (ダイアップ[®]) 10mg の挿肛、もしくはミダゾラム (ドルミカム[®]) を 1～2 分ごとに発作が止まるまで 2 mg ずつ静脈内投与 (最大 10mg) する準備をしたが、抜歯による手術侵襲でも術後にてんかん発作は起こらず、ジアゼパム坐剤やミダゾラムは使用しなかった。低血糖は認めず、ケトン体が異常値を示すこともなかった。また、絶食試験のおり、嘔吐をしたことから、制吐作用のあるメトクロプラミド (プリペラン[®]) を術後投与し、食事形態と摂取方法を工夫したことから嘔吐を防ぐことができた。

肝臓でのケトン体産生は、グルコースの摂取・インスリンの分泌で速やかに抑制されるため、Glut-1 欠損症の患者では、薬剤も含めて摂取する炭水化物量や摂取カロリーを適切に制限しなければならない¹⁸⁾。ケトン食では具体的な糖質量の制限は設けられていないが、修正アトキンズ食では、成人では糖質 15～20g 以内、乳幼児では 10g 以内と制限が設けられており^{16, 18)}、賦形剤として乳糖が用いられるシロップの場合は糖質制限量を超過する可能性がある。外科的矯正治療では、術後に顎間固定を行うため、錠剤粉砕や静脈内投与など乳糖を含まない薬剤の選択も考慮しなければならない。

カルニチンは脂質代謝において脂肪酸をミトコンドリアに運搬して β 酸化を促進する物質で、肝臓でのケトン体産生に必要である^{22, 23)}。ピボキシル基含有抗菌薬や抗てんかん薬によって低カルニチン血症をきたすことから^{24, 25)}、本疾患患者にこれら薬剤を使用する際にはカルニチンを補充することも考慮に入れておく必要がある。

結 語

口腔外科領域では過去に報告のない Glut-1 欠損症患者に対する入院下での抜歯を経験した。小児科医、麻酔科医、薬剤師、栄養士の多職種と緊密に連携を行い、食事療法の維持、てんかん発作、嘔吐への対策、抗菌薬の使用に対す

る配慮を行うことで、比較的安全に口腔外科手術を施行できると考えられた。

論文掲載にあたり本人、家族の同意を得た。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の治療に関してご協力いただきました大阪大学大学院医学系研究科小児科学 青木目信先生、岸本加奈子先生に深謝いたします。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Augustin R : The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life* 62: 315-333, 2010.
- 2) Thorens B and Mueckler M : Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E141-145, 2010.
- 3) Hebert DN and Carruthers A : Glucose transporter oligomeric structure determines transporter function. Reversible redox-dependent interconversions of tetrameric and dimeric GLUT1. *J Biol Chem* 267: 23829-2338, 1992.
- 4) De Vivo DC, Trifiletti RR, et al : Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 325: 703-709, 1991.
- 5) Leen WG, Klepper J, et al : Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 133: 655-670, 2010.
- 6) 石原尚子 : 【小児疾患の診断治療基準 (第4版)】 (第2部) 疾患 神経疾患 糖輸送体1異常症 (グルコーストランスポーター1異常症). *小児内科* 44: 738-739, 2012.
- 7) 伊藤 康, 小国弘量 : 【神経症候群 (第2版) — その他の神経疾患を含めて —】 てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症候群. *日本臨床 別冊神経症候群* VI: 464-467, 2014.
- 8) Larsen J, Johannesen KM, et al : The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 56: e203-208, 2015.
- 9) Ito Y, Takahashi S, et al : Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev* 37: 780-789, 2015.
- 10) Tang M, Gao G, et al : Brain microvasculature defects and Glut1 deficiency syndrome averted by early repletion of the glucose transporter-1 protein. *Nat Commun* 8: 14152, 2017.
- 11) Klepper J : Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 49: 46-49, 2008.
- 12) Gumus H, Bayram AK, et al : The Effects of Ketogenic Diet on Seizures, Cognitive Functions, and Other Neurological Disorders in Classical Phenotype of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Neuropediatrics* 46: 313-320, 2015.
- 13) Brockmann K, Wang D, et al : Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* 50: 476-485, 2001.
- 14) Swink TD, Vining EP, et al : The ketogenic diet: 1997. *Adv Pediatr* 44: 297-329, 1997.
- 15) Vamecq J, Vallée L, et al : Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Prog Neurobiol* 75: 1-28, 2005.
- 16) Kossoff EH and Wang HS : Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J* 36: 2-8, 2013.
- 17) Kossoff EH and Dorward JL : The modified Atkins diet. *Epilepsia* 49: 37-41, 2008.
- 18) 今井克美, 高山留美子, 他 : 難治性てんかんとケトン食療法. *臨栄* 122: 546-549, 2013.
- 19) 青天目信 : 【けいれん性疾患の最新の治療】 急性期 けいれんを呈する代謝異常増悪期の治療. *小児診療* 78: 183-189, 2015.
- 20) Manninen AH : Metabolic effects of the very-low-carbohydrate diets: misunderstood "villains" of human metabolism. *J Int Soc Sports Nutr* 1: 7-11, 2004.
- 21) Nakagama Y, Isojima T, et al : Growth hormone deficiency: a possible complication of glucose transporter 1 deficiency? *Acta Paediatr* 101: e259-262, 2012.
- 22) Longo N, Frigeni M, et al : Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta* 1863: 2422-2435, 2016.
- 23) Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, et al : Significance of l-carnitine for human health. *IUBMB Life* 69: 578-594, 2017.
- 24) 樋坂章博, 伊藤晃成 : 代謝酵素が関係した相互作用 カルバペネム系・ベネム系抗菌薬とバルプロ酸 (解説 / 特集) *薬局* 61: 2822-2828, 2010.
- 25) 井上雅貴, 河村正成, 他 : ピボキシル基を有するセフェム系抗生物質の長期投与により低カルニチン血症を呈した一例. *秋田医師会誌* 63: 44-49, 2012.