

—— 研究助成報告 ——

原因不明のてんかん患者からグルコーストランスポーター1欠損症を診断するためのFDG-PET，拡散テンソル画像の有用性の検討

FDG-PET and diffusion tensor imaging study in glucose transporter 1 deficiency syndrome

夏 目 淳

要旨：グルコーストランスポーター1欠損症（Glut1欠損症）ではてんかんや発達遅滞，失調，不随意運動，精神発達遅滞など様々な症状が見られる。診断には髄液検査や赤血球糖取り込み能測定，遺伝子解析が用いられるが，Glut1欠損症の画像所見を明らかにすることは診断の一助になる可能性がある。本研究では，Glut1欠損症の画像所見の特徴を明らかにするため，FDG-PET，拡散テンソルMRI（DTI）の解析を行った。患者はGlut1欠損症7例で，対照としてPETは30例のてんかん患者，DTIは中枢神経疾患が否定された患者45例を用いた。PET解析ではGlut1欠損症において視床の集積低下と基底核の相対的集積亢進が認められた。DTI解析ではGlut1欠損症において大脳白質，小脳，脳幹に広汎な異方性の低下がみられた。PETはGlut1欠損症の診断に，DTIは神経障害および脳成熟の客観的評価に有用と考えられた。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2016；27：41-46

Key Words： positron emission tomography, diffusion tensor imaging, thalamus, basal ganglia, white matter

【序論】

グルコーストランスポーター1欠損症（Glut1欠損症）はブドウ糖を脳に取り込む輸送体が先天的に欠損している疾患である。てんかんや発達遅滞，失調，不随意運動，精神発達遅滞などさまざまな症状を呈する [Klepper, 2004 #18770]。髄液糖，赤血球糖取り込み能測定，遺伝子解析によってGlut1欠損症の診断がされるが，未診断で経過をみられている患者も多くいると考えられる。ケトン食療法という特異的な治療法があるため，原因不明の難治性てんかん，発達遅滞の患者からGlut1欠損症の診断を行うことは臨床的に重要である。

本研究は，原因不明のてんかん，発達遅滞の

患者の中からGlut1欠損症を診断するための画像所見の特徴を明らかにすることを目的とし， $[^{18}\text{F}]$ -fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography（FDG-PET），および拡散テンソルMRI（DTI）の解析を行った。

【方法】

<対象>

対象は髄液検査，遺伝子解析からGlut1欠損症と診断された患者7例である。診断時年齢は3歳から21歳（平均 10.7 ± 6.9 歳）であった。SLC2A1遺伝子の変異が6例で認められ1例は解析中である。全例で髄液糖/血糖比が40%以下，中等度以上の知的障害が認められた。

PET解析の対照は頭部MRIで異常のない原

因不明のてんかんでFDG-PETを撮像したがPETで異常がみられなかった患者30例で撮像時年齢は2歳から21歳（平均 10.9 ± 4.9 歳）である。DTI解析の対照は、DTIを含むMRIをスクリーニングで撮像し中枢神経疾患が否定された患者45例で撮像時年齢は2歳から16歳（平均 9.93 ± 3.76 歳）である。

<撮像>

FDG-PETはHeadtome IV (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて撮像した。撮像前に抱水クロラルの坐薬を投与し、鎮静が不十分な場合にはミダゾラムまたはケタミンの静注を用い、酸素飽和度モニターを使用した。撮像および鎮静について患者家族に文書で説明し同意の取得を行った。吸収補正用のtransmission scanを撮像した後にFDGを静注して60分のdynamic scanを施行した。解析にはFDG静注後50分からの画像を用いた。PET撮像年齢は2歳から21歳（平均 10.5 ± 6.8 歳）であった。

MRIは3T scanner (Magnetom Trio; Siemens, Erlangen, Germany) を用い、通常のT1強調、T2強調、FLAIR画像に加えて拡散テンソル画像 (DTI) をMPG 12方向で撮像した。撮像時の鎮静には抱水クロラルの内服または坐薬を用い、鎮静が不十分な場合にはミダゾラムまたはケタミンの静注を用い、酸素飽和度モニターを使用した。撮像および鎮静について患者家族に文書で説明し同意の取得を行った。1例でDTIの撮像ができず6例で解析を行った。3例では複数回のDTIの撮像を行った。初回のDTI撮像年齢は3歳から18歳（平均 11.8 ± 4.6 歳）であった。

<画像解析>

PET画像の解析はSPM (Wellcome Neurological Institute, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) を用いた。各患者、対照のPET画像をMNI標準脳に変換し14mm FWHMで平滑化した。Proportional scalingでactivityを全脳平均に標準化し、患者群と対照群で $p < 0.001$, Extent threshold 100 voxelで有意な差のある部位を同定した。有意差のみられた解剖学的領域について、WFU PickAtlasのMNI template atlasからROIを作成し、ROI内

の平均radioactivityを計算し、患者と対照を区別できるカットオフ値が設定できるかを検討した。

MRI解析は、最初に患者のT1強調、T2強調、FLAIR画像を視察的に確認して異常所見を評価した。DTIはtract-based spatial statistics (TBSS, FSL <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) を用いてfractional anisotropy (FA) 画像を患者群と対照群で比較した。TBSSは患者および対照すべてのFA画像を共通の標準脳に変換し、全例の平均FA画像を作成、平均FA画像から作成したskeletonに各例のskeleton周囲の最も高いFA値を投射し、skeleton上で群間比較を行う方法である。 $p < 0.05$, 年齢をnuisance covariate of no interestとして使用し、患者群と対照群で有意差のある部位を同定した。TBSSで有意差のみられた領域における各患者、各対照における平均FA値を計算し、経時的な変化を検討した。

【結果】

DTI撮像時のMRIの視察的評価では、いずれの患者でも特異的な所見はみられなかったが、3歳の患者1例でT2強調像で皮質下白質の高信号がみられた。また14歳と18歳の患者2例で軽度脳室拡大がみられた。

PETの視察的評価では4例で基底核の相対的集積亢進、3例で視床の集積低下がみられた。大脳皮質の集積は1例で左後頭葉、1例で両側後頭葉、1例で両側前頭葉と右側頭葉、1例で広汎性の集積低下がみられた。PETのSPM解析では、患者群で両側視床の集積低下、両側基底核の集積亢進が認められた (Fig. 1)。大脳皮質には有意差のある部位は認められなかった。SPMの結果から、ROI解析では各患者・対照で両側レンズ核radioactivityを両側視床radioactivityで割った値をレンズ核/視床比として算出した。レンズ核/視床比のカットオフ値を1.4とすると、同比が1.4以上は患者群では7例中6例、対照群では30例中2例で、感度0.85、特異度0.93、陽性的中率0.75、陰性的中率0.96で両群を鑑別することができた。

DTIのTBSS解析では患者群で大脳白質、小

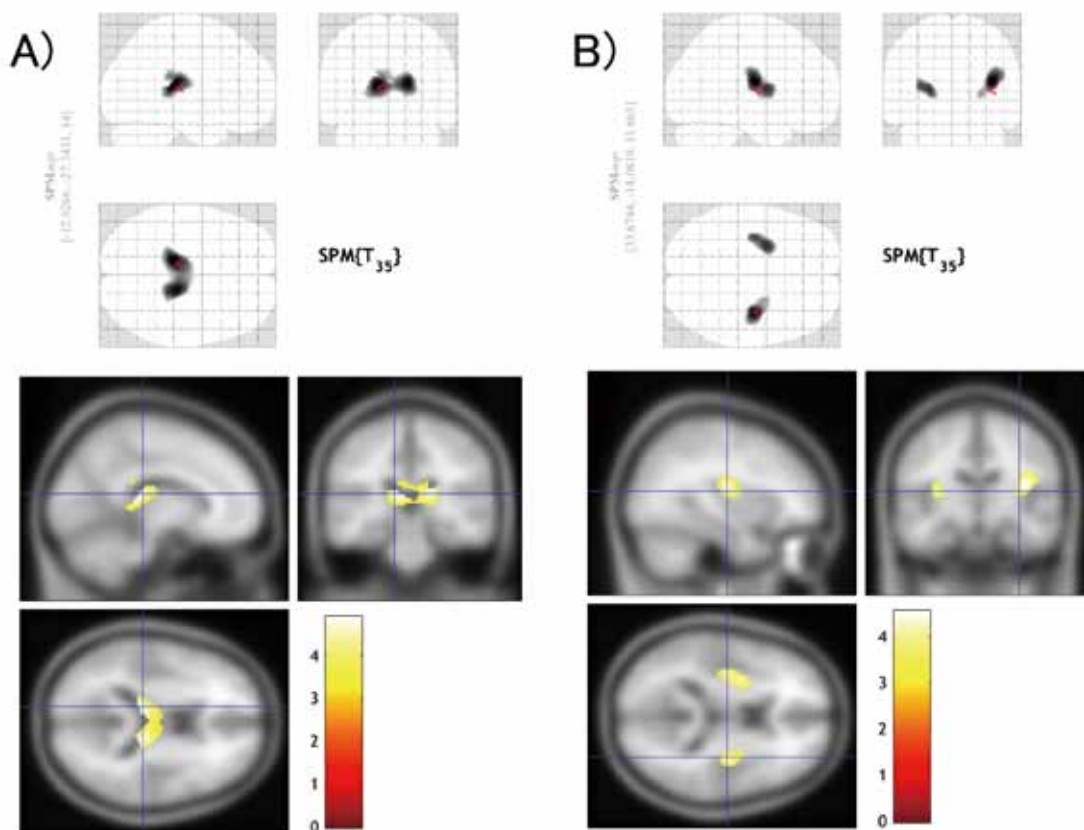


Fig. 1 PETのSPM解析

SPMを用いてGlut1欠損症7例と対照のてんかん患者30例のFDG-PETを比較した。Glut1欠損症の患者においてA0 両側視床の集積低下、B) 両側基底核の集積亢進が認められた。

脳、脳幹に広範な有意なFA低下が認められた (Fig. 2)。TBSSで有意なFAの低下がみられた skeletonにおける各患者、各対照の平均FA値を撮像時年齢とプロットし、複数回撮像した患者における2回目以降のFA値も加えたグラフを Fig.3に示す。複数回DTIを撮像した3例では2回目以降もFAの低下は存続していたが、3歳からケトン食療法を開始した1例では3歳よりも6歳で対照のFA値との差が減少していた。

【考察】

我々はFDG-PETおよびDTIの画像解析を用いてGlut1欠損症の患者の評価を行った。その結果、PETでは他のてんかん患者と比較して両側視床の集積低下と基底核の相対的集積上昇が認められた。PETにおいて視床と基底核の

radioactivity比を評価することがGlut1欠損症の鑑別に有用なことが明らかになった。DTIではGlut1欠損症において大脳、小脳、脳幹に及ぶ広汎な白質の異方性低下が明らかになった。

今回の研究でPETにおける視床の集積低下と基底核の相対的集積上昇が認められた。これまでの報告でも、PETの視察的評価やSPMを用いた研究で視床の集積低下と基底核の相対的集積上昇が報告されている。Pascualらは14例のGlut1欠損症の患者においてFDG-PETを視察的に評価し視床、内側側頭葉の集積低下、基底核の相対的上昇を報告している¹⁾。SulsらはSPM解析を行い14例のGlut1欠損症の患者のFDG-PETを健常対照20例と比較し、視床、前帯状回、中・上前頭回の集積低下、基底核、中側頭回、右舌状回の集積亢進を報告している²⁾。

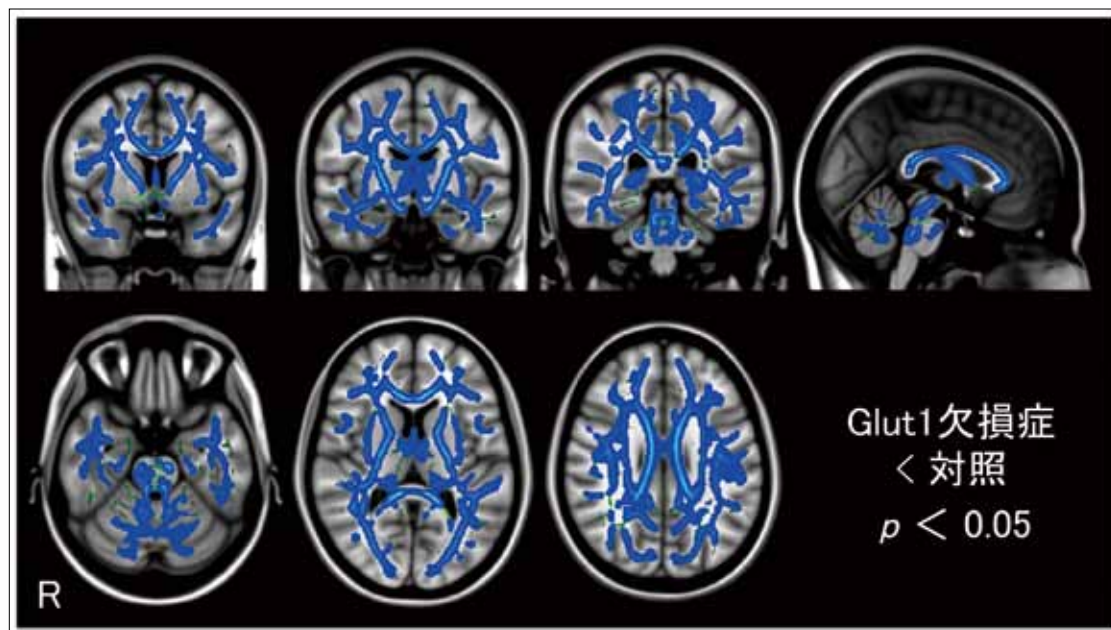


Fig. 2 DTIのTBSS解析

TBSSを用いてGlut1欠損症6例と対照45例のDTIを比較した。患者群で大脳白質、小脳、脳幹に広範なFAの低下が認められた。

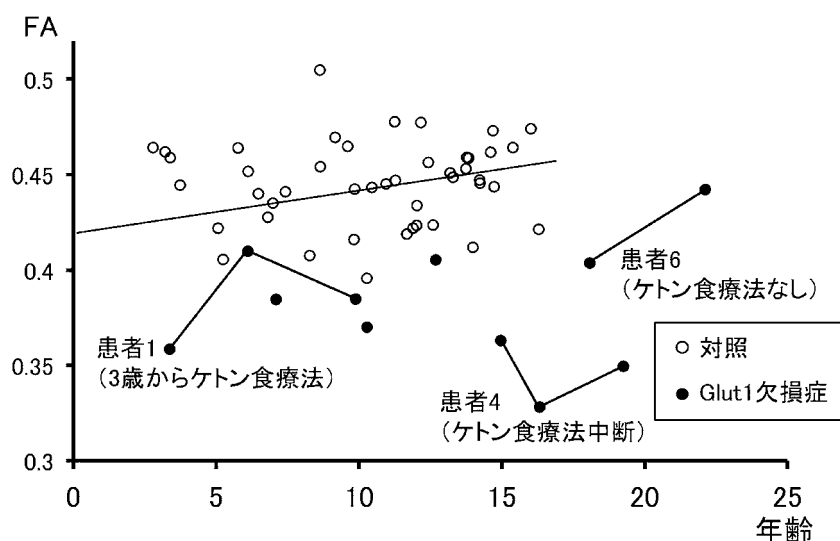


Fig. 3 TBSS解析において有意なFAの低下がみられたskeletonにおける平均FA値

Glut1欠損症の患者ではいずれも同年齢の対照と比較してFA値の低下が見られた。複数回DTIを撮像した3例では2回目以降もFAの低下は存続していたが、3歳からケトン食療法を開始した1例では3歳よりも6歳で対照のFA値との差が減少していた。

AkmanらはSPM解析を行って16例のGlut1欠損症の患者のFDG-PETを健常対照7例と比較し、視床、小脳、側頭葉皮質、中心前後回の集積低下を報告し、またてんかんのない患者2例では

視床の低下が見られなかったと報告している³⁾。我々の結果を含めて、視床の集積低下と基底核の相対的集積上昇は多くのGlut1欠損症の患者に共通した特徴である。Akmanらが報告した

てんかんのない患者で視床の集積低下が見られないかは、まだ報告症例数が少なく、今後明らかになると考えられる。一方で、大脳皮質の集積低下部位については各報告で違いが認められ、患者のてんかんの状態や年齢、解析方法などの影響が考えられる。我々の研究とSulsら、Akmanらの研究はいずれもSPMを用いた研究であるが、我々の研究の特徴は対照としててんかん患者を用いている点である。我々の研究でてんかん患者と比較してもGlut1欠損症において視床の集積低下と基底核の相対的集積上昇が認められたことは、この所見が原因不明のてんかん患者からGlut1欠損症を鑑別するのに有用であることを表している。

今回の研究で我々はPET画像からレンズ核/視床比を算出し、カットオフ値1.4と設定することでGlut1欠損症を高い感度、特異度で鑑別できることを示した。視床や基底核の集積の異常は左右対称であり視察的な評価では異常を検出するのは困難と考えられる。基底核と視床の比を定量評価することで本所見の判定が行いやすくなると考えられる。今回の研究では対照としてMRI、PETともに異常がみられなかった患者を用いているが、PETで異常がみられる患者を対照とした場合でも同様に鑑別が可能かは今後検討する必要がある。

PETにおける視床の集積低下と基底核の相対的集積上昇の機序は明らかでない。PETの評価はブドウ糖代謝量の絶対値を定量してはならず集積の分布の相対的評価であるため、基底核の集積亢進は大脳皮質の広汎性集積低下とそれに比して基底核の神経活動の低下が少ないことを表している可能性がある。PET所見は検査時点のブドウ糖輸送障害の影響を表すだけでなく、胎児期からのブドウ糖代謝量や各種のブドウ糖輸送体の発現の分布が影響している可能性がある。視床や大脳皮質の集積低下はてんかん性活動に伴うThalamo-Cortical Networkの異常も関連していることが考えられる。

DTI解析では、Glut1欠損症において通常のMRIの視察的評価では明らかな異常がない白質においても広汎な異方性の低下が明らかになった。DTIは白質の微細構造の評価に有用で様々

な神経精神疾患の画像研究に用いられている。今回確認された広汎な白質の異方性の低下は中枢神経系のエネルギー不足やてんかん性活動による神経障害、および脳成熟の遅れによる髄鞘化遅延を表している可能性がある。異方性の低下はGlut1異常症に特異的ではなく様々な中枢神経疾患で認められるため、Glut1欠損症の鑑別に有用とは言えないが、Glut1欠損症における神経障害を客観的に定量する方法にはなる可能性がある。特に早期からのケトン食療法が症状を改善するのみならず、長期的な白質障害を軽減するのかを評価するのにDTIを用いることが有用と考えられる。

【結論】

FDG-PETの基底核、視床の集積に注目することは原因不明のてんかん患者においてGlut1欠損症の鑑別に役立つ可能性がある。一方、DTIはGlut1欠損症の患者における脳成熟、白質障害の客観的な評価に役立つと考えられる。今後の課題として、PETの視察的評価のみでも視床の集積低下、基底核の相対的上昇を判定できるか、軽症患者でも同様のPET、DTI所見がみられるか、乳幼児期早期からのケトン食療法がDTIにおける白質障害を軽減させるか、などが挙げられる。

【文献】

- 1) Pascual JM, Van Heertum RL, Wang D, Engelstad K, De Vivo DC. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann Neurol* 2002 ; **52** : 458-464.
- 2) Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008 ; **131** : 1831-1844.
- 3) Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, Hinton V, Yu J, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res* 2015 ; **110** : 206-215.

Summary

FDG-PET and diffusion tensor imaging study in glucose transporter 1 deficiency syndrome

Jun Natsume

We performed FDG-PET and diffusion tensor imaging (DTI) study to reveal characteristic neuroimaging findings in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1-DS). We studied 7 patients with GLUT1-DS. PET was compared with those of 30 controls by statistical parametric mapping (SPM, Welcome Neurological Institute), and DTI was compared with those of 45 controls by tract-based spatial statistics (TBSS) implemented in FSL (The Oxford FMRIB Software Library). SPM analysis of PET showed reduced uptake in bilateral thalami and increased uptake in bilateral basal ganglia in patients with Glut1-DS. By setting cut-off ratio of radioactivity in lentiform nuclei and thalami to 1.4, patients with Glut1-DS were differentiated from other epileptic patients with sensitivity 0.85 and specificity 0.93. TBSS analysis of DTI revealed reduction of fractional anisotropy (FA) in the widespread cerebral white matters, brain stem, and cerebellum of patients. FA reduction persisted in 3 patients with repeated DTI scans. A patient in whom ketogenic diet was started at 3 years old, FA reduction was less at 6 years old than that at 3 years. FDG-PET is useful to differentiate patients with Glut1-DS and DTI is useful to evaluate white matter damage and maturational delay in patients with Glut1-DS.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2016 ; 27 : 41-46