

## 248 グルコーストランスポーター1欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(glucose transporter type 1 deficiency syndrome; GLUT-1 DS) 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、1991年にDe Vivoらにより初めて報告された。血糖は正常値であるが髄液糖が低値となることにより中枢神経系内の低血糖状態を生じ、様々な中枢神経系機能不全を起こす。中でも難治性てんかんや発達遅滞、痙性麻痺、運動失調等の原因となる。GLUT-1DSはケトン食による治療が有効な疾患であり、早期発見・治療により予後を改善する可能性がある。

#### 2. 原因

大多数に *SLC2A1* 遺伝子(1p34.2)におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。常染色体優性遺伝が多数である。現在までに欧米を中心に200例以上の報告がある。2011年度のわが国における全国調査では57例確認されている。

#### 3. 症状

生下時には異常を認めない。てんかん発作は乳児期早期に発症し、オプソクローヌスに疑似した異常眼球運動発作や無呼吸発作が先行することがある。発作型は全般性強直間代、ミオクローニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまであるが、てんかん発作のない症例も報告されている。また、てんかん症候群として早期発症欠神発作てんかん(4歳以下発症)や家族性の欠神発作てんかん、Doose症候群の一部においてもGLUT-1DSが存在する可能性が指摘されている。神経学的所見として筋緊張低下を認める。小脳失調、痙性麻痺、ジストニアなどの複合的な運動障害が遅発性に出現する。構語障害は全例に認め、失調性である。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞までさまざまである。社会性があり、親しみやすい。重症例で後天性小頭症が合併する。運動失調、精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、頭痛、嘔吐を発作性に認めることがある。最近、発作性労作誘発性ジスキネジアにおいて *SLC2A1* 遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されたが、てんかん発症は遅く、髄液糖低値も有意でなく、GLUT-1DSの典型例とは異なっている。

GLUT-1DSに認める症状は、空腹、運動により増悪し、特に早朝空腹時に強く、食後に改善する。年齢とともに改善し、思春期を経て安定してくる。血液検査では、低血糖の不在下に髄液糖は40 mg/dL以下、髄液糖/血糖比は0.45以下(平均0.35)、髄液乳酸値は正常～低下を呈する。頭部CT・MRIでは大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波はないことが多いが、初期に焦点性棘波を、成長とともに2.5-4 Hzの全般性棘徐波を認める。脳波異常は食事やグルコース静注で改善する。遺伝子検査にて確定診断されるが、遺伝子変異がない場合には赤血球3-O-methyl-D-glucose取り込み試験で低下していればGLUT-1DSと診断できる。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬に対しては治療抵抗性である。グルコースに代わりケトンエネルギー源として供給するケトン食療法(3:1~4:1)は、診断がつき次第早期に開始されるべきである。修正アトキンス食は、従来のケトン食に比べ調理が容易で、カロリー、蛋白制限がないため空腹感がなく、長期継続しやすい利点がある。GLUT-1DSでは、尿のケトスティックス検査で2~3+程度維持できれば有効である。成人例では、修正アトキンス食あるいは低グリセミック指数食が実際的である。GLUT1を抑制する薬剤(フェノバルビタール、抱水クロラル、テオフィリン)や飲食物(アルコール、カフェイン)は避けるべきである。

## 5. 予後

本疾患自体生命予後は悪くないため未診断の成人例も多く存在することが予想される。症状の項で既述したように神経学的症状は慢性で、かつ緩徐進行性であり、小脳性失調、精神遅滞、痙性麻痺などの固定した症状に加え、これも既述の発作性症状が出現、特に空腹・運動によって増悪する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる薬物療法と食事療法が必要である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準。)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究班

## <診断基準>

(1)空腹、運動により増悪し、特に早期空腹時に強く、食後に改善する下記の症状・臨床検査からGLUT1欠損症を疑う。

症状：

乳児期早期発症の難治性てんかん(発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまである。)発作性異常眼球運動発作、乳児期の筋緊張低下、発達遅滞、痙性麻痺、ジストニア

注：非定型例ではてんかん発作を呈さない軽症例もある。

臨床検査：

- ① 糖値：正常
- ② 髄液検査：髄液糖 40mg/dl以下、髄液糖／血糖比 0.45 以下、髄液乳酸値は正常～低下。
- ③ 脳波：背景脳波の徐波化(発作間歇期)。食後またはグルコース静注により脳波異常が改善する。
- ④ 画像検査：頭部CT・MRIで大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を認める。

(2)確定診断の検査

- ①SLC2A1遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。
- ②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験：低下(正常の 60%以下)を認める。

診断基準：

症状から疑い、

- ①SLC2A1遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。

または、

- ②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験：低下(正常の 60%以下)を認める。

または、

- ③①、②を満足しない例でも臨床検査の②髄液検査、③脳波の項を満足し、ケトン食治療の導入から1ヵ月以内にすべての症状に著明改善を認める。

を認めたものを診断確定例とする。

<重症度分類>

中等症を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0

- b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある 1  
(目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)
- c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある 2  
(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)
- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0
- b 何らかの介助が必要 1
- c 日常生活の多くで介助が必要 2
- d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
- (3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。