

0.9, 1.1, 1.3, and 1.0, respectively). The oral lactose challenge test was repeated at the age of 5 months, and the patient continued to show a lactose-intolerance pattern (no increase in the blood glucose level).

After experiencing acute gastroenteritis, she passed blood-tinged stools for a few weeks and underwent sigmoid colonoscopy with biopsy. The colonoscopy showed lymphoid nodular hyperplasia with patchy erythema, and histological examination indicated a relatively high number of eosinophils (about 10 per high power field) and a small number of neutrophils in the lamina propria. Although these findings were consistent with those of mild proctocolitis, they were not sufficiently strong to confirm the presence of a food allergy.

To confirm whether lactose intolerance was primary or secondary, we performed sequence analysis of 17 exons of the *LCT* gene after the patient's parents provided written informed consent. The Ethics Committee of the Tohoku University School of Medicine approved the present study. The result showed two novel mutations: c.4419C>G (p.1473X) in exon 10 and c.5387delA (p.D1796fs) in exon 16 (Fig. 2). The p.Y1473X mutation was transmitted from her mother, and the other mutation (p.D1796fs) was transmitted from her father.

The patient is now administered a lactose-free diet, and her psychomotor development was appropriate for her age at the latest examination at the age of 11 months.

### Discussion

CLD is one of the rare autosomal disorders commonly occurring in the Finnish population because of a founder effect and genetic drift. A few cases of CLD in patients with different ethnic origins have also been reported. The incidence of CLD was estimated to be 1:60 000 newborns in Finland on the basis of the number of patients who had been diagnosed until 1998 (Järvelä et al. 1998). After the molecular background of CLD was confirmed, the number of patients newly diagnosed with CLD in Finland increased, and the novel *LCT* mutations were reported in the CLD patients with different ethnic origins (Torniainen et al. 2009). In Japan, only few cases of CLD have been reported since Akabane and Arakawa published the first case in 1965 (Akabane 1965; Yabuuchi et al. 1966; Nose et al. 1979). Infants who develop severe watery diarrhea after consuming breast milk/lactose-containing formula are unlikely to be suspected of having CLD because this disease is thought to be very rare.

The nascent lactase polypeptide comprises four homologous domains, I-IV. After posttranslational processing, the mature lactase contains only domains III and IV. Domain IV comprises lactase activity, and domains I-III act as intramolecular chaperone which is critical for the maturation during lactase-folding process (Kuokkanen et al. 2006; Behrendt et al. 2009). To date, nine mutations are known to underlie CLD and there are quite evenly distributed covering both the pro-region and the mature lactase

(Kuokkanen et al. 2006; Torniainen et al. 2009). Five of them result in a premature stop codon. One of the missense mutations, G1363S, located in the domain III, leads to defective lactase activity and impaired trafficking of mutant lactase polypeptide to the cell surface at physiological temperature (Behrendt et al. 2009).

In the case of our patient, she was suspected of having CLD or cow's milk protein allergy in the early neonatal period, because her symptoms improved with a change in her diet from breast milk/lactose-containing formula to hydrolyzed cow's milk formula, which is lactose-free. Small bowel biopsy would be useful to distinguish CLD from cow's milk protein allergy (Heyman 2006), but it is an invasive procedure and requires excellent technical skills. Accordingly, since it would need to have been performed in a 4-month old baby, we performed sequence analysis as the diagnostic examination. Sequence analysis revealed that she has one nonsense mutation and one frame-shift mutation in domain IV. These mutations lead to premature truncation of lactase protein being causative of CLD. Sequence analysis would be useful for the diagnosis if a CLD patient also has cow's milk protein allergy.

Our findings suggest that CLD is possibly more common in Japan than it was thought to be. CLD patients may be treated as patients with cow's milk protein allergy, using lactose-free hydrolyzed cow's milk formula. Sequence analysis is useful for diagnosing CLD, which is sometimes difficult to distinguish from cow's milk protein allergy. Pediatricians should have an increased awareness regarding CLD.

### Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest associated with this article.

### References

- Akabane, J. (1965) Lactose Intolerance. *The Journal of Pediatric Practice*, **28**, 697-703 (in Japanese).
- Behrendt, M., Keiser, M., Hoch, M. & Naim, H.Y. (2009) Impaired trafficking and subcellular localization of a mutant lactase associated with congenital lactase deficiency. *Gastroenterology*, **136**, 2295-2303.
- Heyman, M.B. (2006) Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, **118**, 1279-1286.
- Järvelä, I., Enattah, N.S., Kokkonen, J., Varilo, T., Savilahti, E. & Peltonen, L. (1998) Assignment of the locus for congenital lactase deficiency to 2q21, in the vicinity of but separate from the lactase-phlorizin hydrolase gene. *Am. J. Hum. Genet.*, **63**, 1078-1085.
- Kuokkanen, M., Kokkonen, J., Enattah, N.S., Ylisaukko-Oja, T., Komu, H., Varilo, T., Peltonen, L., Savilahti, E. & Järvelä, I. (2006) Mutations in the translated region of the lactase gene (*LCT*) underlie congenital lactase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.*, **78**, 339-344.
- Nose, O., Iida, Y., Kai, H., Harada, T., Ogawa, M. & Yabuuchi, H. (1979) Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children. Prevalence of lactose malabsorption in Japanese children and adults. *Arch. Dis. Child.*, **54**, 436-440.

- Savilahti, E., Launiala, K. & Kuitunen, P. (1983) Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Arch. Dis. Child.*, **58**, 246-252.
- Torniainen, S., Freddara, R., Routi, T., Gijsbers, C., Catassi, C., Höglund, P., Savilahti, E. & Järvelä, I. (2009) Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol.*, **9**, 8.
- Yabuuchi, H., Ishii, T. & Iida, Y. (1966) A case report of lactase insufficiency. *The Journal of Pediatric Practice*, **29**, 1058-1063 (in Japanese).
-

# グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群

伊藤 康\* 小国弘量

## はじめに

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, OMIM 606777) 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り<sup>1-3)</sup>、乳児けいれん、発達遅滞、後天性小頭症、説明不可能な髄液糖低下を呈した 2 例において、1991 年に初めて De Vivo らによって報告された。乳児期早期に発作性異常眼球運動、てんかん発作で発症し、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの症状を認める<sup>1-5)</sup>。欧米を中心に約 200 人が診断されている<sup>3)</sup>。2011 年度に実施されたわが国における全国実態調査では 50 人以上が確認された<sup>5)</sup>が、小児神経学会専門医のみを対象としたアンケートのため未診断の成人例が多く存在することが予想される。

GLUT-1 DS はケトン食治療が有効な疾患であり<sup>1-9)</sup>、患者の QOL を著しく改善させることが多い。また、早期発見・治療が行われれば、発作予後、知的予後を大きく改善させる可能性もあり、見逃してはならない疾患といえる。

## I. 症例紹介

15 歳の男児。家族歴、既往歴に特記事項なし。運動発達は、定頸 5 か月、寝返り、独坐 9 か月、独歩 14 か月と遅滞し、有意語は 12 か月、二語文は 2 歳であった。生後 8 か月より眠いときや朝食前に、水平方向ときに回転性の眼振様発作が出現。2 歳ごろよりミオクロニー発作 (MS) が出現したが、就学前には消失。3~4 歳ごろに言語理解面での遅れを指摘された。8 歳ごろより朝や学校からの帰宅時に反応性が低下し、さらに MS が再発した。9 歳 11 か月時、近医にて脳波検査が行われ全般性不規則棘徐波を認めたことより、valproic acid が開始され MS は消失した。11 歳より MS は再発し、反応性の低下が目立ち、とくに朝食前が顕著であった。12 歳時に言語不明瞭、失調性歩行の存在より GLUT-1 DS が疑われ、髄液糖 41 mg/dL (髄液/血液糖比 0.45) は境界値であったが、グルコース静注による臨床症状、脳波所見の改善を認めた。clonazepam と zonisamide の併用となり、MCT-ケトン食 (K/AK 2:1) が開始されたが継続できず、13 歳 0 か月時に当科紹介入院となった。一般身体所見に異常はなく、小脳性構語障害・運動失調、痙性対麻痺、失調性・痙性歩行、動作時のジストニック肢位が認められた。IQ 48 (WISC-III) と中等度の精神遅滞を呈していた。てんかん発作以外に、発作性の傾眠、嘔吐、頭痛が認められ、食事や睡眠で軽快することが確認された。頭部 MRI は異常なく、朝食前後の脳波で改善を認めた (図 1)。発作時ビデオ脳波より MS を随伴する欠神発作と診断し、修正アトキンス食療法の開始とともにてん

Ito Yasushi Oguni Hirokazu

\* 東京女子医科大学医学部小児科

[〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]

TEL 03-3353-8111 FAX 03-5269-7338

E-mail : y\_itoh@ped.twmu.ac.jp

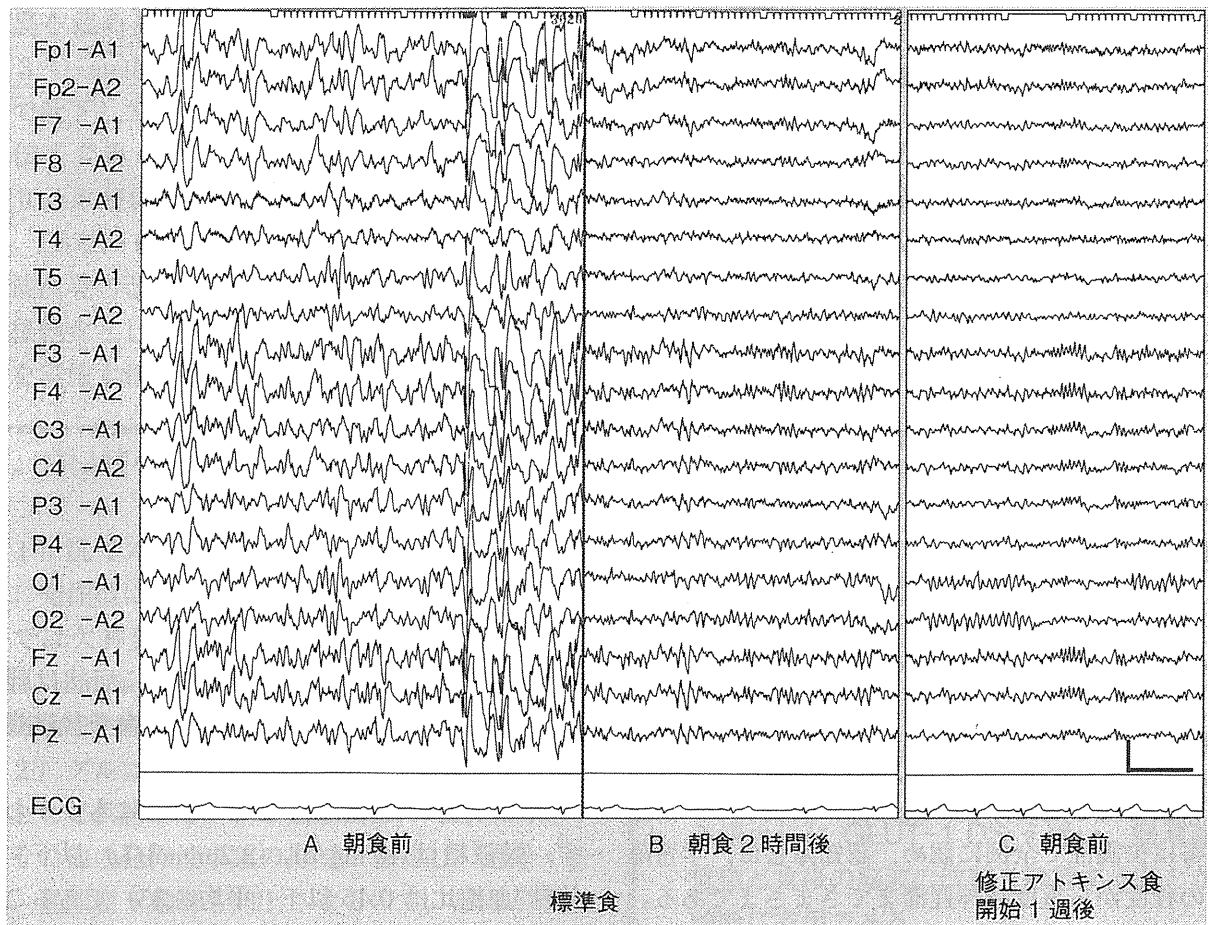


図 1 朝食前後の脳波検査

朝食前に認められた背景脳波の徐波化と全般性遅棘徐波複合 (A) は、朝食 2 時間後には改善した (B)。修正アトキンス食開始後は基礎律動はさらに速波化した (C)。

かん発作を含めた発作性事象は著減し、zonisamide は中止できた。小脳失調などの運動障害も改善し QOL は向上した。SLC2A1 遺伝子解析では R400H ミスセンス変異が同定された。

## II. GLUT-1 欠損症の病態

脳が生理学的条件下でエネルギー基質として使用できるのはグルコースのみである。GLUT-1 は 12 回膜貫通型の膜結合性糖蛋白質で、脳血液関門における促進拡散型のグルコース輸送を行う<sup>1)</sup>。小児における脳のグルコース需要は成人の 3~4 倍とされており、発達期の脳へのグルコースの供給不全は脳の機能や発達に影響を及ぼすことになる。

GLUT-1 DS では、大多数に SLC2A1 遺伝子 (遺伝子座 1p35-31.3) 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<sup>1,5)</sup>。常染色体優性遺伝が多数であるが、常染色体劣性遺伝の家系も報告されている。ミスセンス変異には軽症例が多いが (とくに精神遅滞)、明確な遺伝子型-表現型関連は未確立である<sup>2,3,5)</sup>。同一変異の患者間、さらに常染色体優性遺伝家系内でさえ表現型には多様性があり、発症機序は複雑と考えられる。次世代で症状が重くなることも知られている。

## III. GLUT-1 欠損症の臨床症候

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類似した異常眼球運動発作や無呼吸発作の先行も報告されている<sup>1~5)</sup>。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

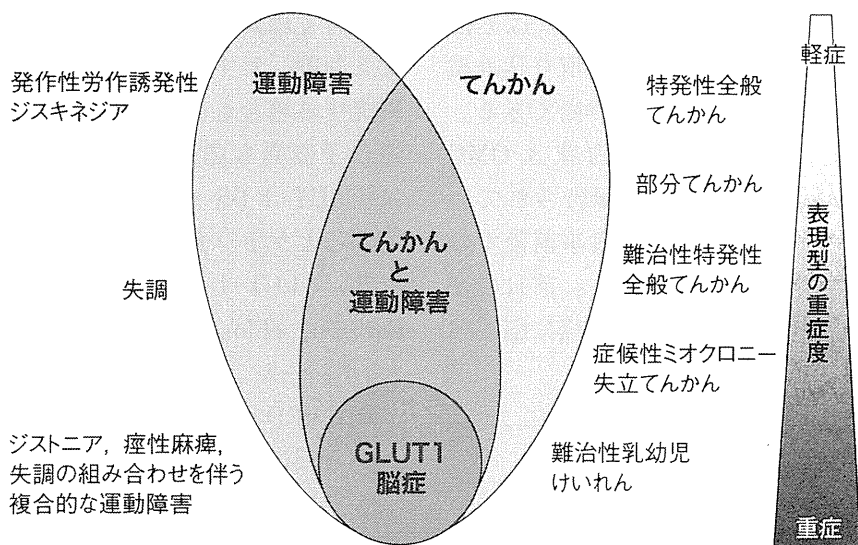


図 2 GLUT-1 DS の表現型スペクトラム (Mullen ら<sup>8)</sup> 2010 より一部改変)

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。筋緊張は低下しており, 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。構語障害は失調性で全例に認め, 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, 親しみやすい性格とされている。重症例では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, ジスキネジア, 睡眠障害, 頭痛, 嘔吐などが発作性に認められる。GLUT-1 DS における症状は, 空腹(とくに早朝空腹時), 運動, 体温上昇(発熱, 暑い日, 入浴), 疲労により増悪し, 食事, 睡眠, 安静により改善することが特徴である。最近, 発作性労作誘発性ジスキネジア (paroxysmal exercise-induced dyskinesia: PED), 早期発症欠神てんかん, ミオクロニー失立てんかんの一部症例においても *SLC2A1* 遺伝子変異が同定されている<sup>8)</sup>。GLUT-1 DS の幅広い表現型スペクトラムを理解するうえで有用と考えられる図を示す<sup>8)</sup>(図 2)。GLUT-1 蛋白の残存機能が 50%となる大規模な欠失, ナンセンス, フレームシフト変異などでは<sup>2)</sup>, 難治性の乳幼児けいれんや複合的な運動障害を呈し, GLUT-1 DS の典型的表現型となる (GLUT-1 脳症)。軽症例では PED, あるいはてんかんのみのということもある。GLUT-1 脳症やミオクロニー失立てんかんを除けば, 知的障

害は通常軽度である。年齢とともに症状は軽快し, 思春期を経て安定してくる。生命予後は良好である。

検査所見では血糖値が正常であるにもかかわらず, 髄液糖は 40 mg/dL (2.2 mmol/L) 以下, 髄液糖/血糖比は 0.45 以下 (平均 0.35) であることが重要である。乳酸値は正常~低値を呈する。頭部 CT・MRI では大脳萎縮, 髄鞘化遅延など非特異的所見や, 皮質下白質の散在性高信号 (T2 強調・FLAIR 像) を呈することもある。発作間欠期脳波では背景の徐波化を認める。てんかん波はないことも多いが, 存在する場合は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。脳波異常が食事やブドウ糖静注によって改善することも重要な所見である。

#### IV. GLUT-1 欠損症の診断

難治性小児てんかん (早期発症欠神てんかんを含めて), 精神(発達)遅滞, 複合的な運動異常症, 運動・労作・空腹で誘発される発作性事象が, 単独あるいは組み合わせで認められれば GLUT-1 DS を疑い, 髄液糖低値あるいは *SLC2A1* 遺伝子変異の存在で確定診断する<sup>3)</sup>。髄液検査は, 朝食後血糖が安定するまで 4~6 時間待ち, まず血糖を測定してから行う (腰椎穿刺ストレスによる高血糖を避ける)。約 70~80%で *SLC2A1* 遺伝子

変異を認める。遺伝子変異がない場合には赤血球 3-O-methyl-D-glucose (3-OMG) 取り込み試験で低下していれば GLUT-1 DS と診断できる。遺伝子変異が同定されていても赤血球 3-OMG 取り込み能低下を示さない症例も報告されている。GLUT-1 DS を疑った場合に、食事前後の脳波所見の改善は診断に有用である<sup>9)</sup>。前日の夕食後絶食とし、朝食もしくは昼食の前後に脳波検査を実施すればよく、外来でも行える。

## V. GLUT-1 欠損症の治療

1) 抗てんかん薬に対しては治療抵抗性である。発作型によって選択することになるが、年長例では欠神発作が多く、valproic acid, clonazepam, lamotrigine が有効である。phenobarbital は無効であることが多い。

2) グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給するケトン食療法は、てんかん発作やその他の発作性事象の抑制に著効し、認知・運動、覚醒度・意欲も向上させるので、診断がつきしだい早期に開始されるべきである<sup>1-3,5-7)</sup>。少なくとも思春期まではケトン食療法が維持されるべきであろう。平成 24 年度より、GLUT-1 DS がケトンフォーミュラ (明治 817-B) の適応疾患 (先天性代謝異常症治療用ミルク関係事業) となった。調製粉乳であるため、乳児早期からの治療も可能である。恩賜財団母子愛育会特殊ミルク事務局に連絡すれば供与を受けることができる。3:1 ケトン食は発作を十分に抑制し、成長期にある乳幼児期に推奨される<sup>3)</sup>。学童期・思春期では修正 Atkins 食 (1 日あたりの炭水化物の摂取量を小児では 10 g, 成人では 15 g に制限すること以外は、カロリー、タンパク質、水分の摂取量に制限なし) のよい適応となろう。PED 例や成人例では、修正 Atkins 食、あるいは低グリセミック指数食が实际的である。どのケトン食を導入するかは、患者・家族のコンプライアンスも考慮して選択する。ケトーシスの維持は厳密でなくともよく、血中 3-hydroxybutyrate 濃度を 2.5 mM 以上、尿ケトン定性 2~3+ を目安とすればよい。ケトン食療法中一時的に尿ケトンが陰性になって

も大きくは調子をくずさないようである。総合ビタミン剤、ビタミン C、カルニチン、微量元素を補充する場合もある。髄液糖低値が明白でなく、遺伝子変異も認められない症例において臨床的に GLUT-1 DS が否定しきれない場合には 4~6 週間ほどケトン食を試みてもよい。

3) GLUT-1 の機能を抑制する薬剤 (phenobarbital, chloral hydrate, theophylline) や飲食物 (エタノール, カフェイン) は避けるべきである。

4) PED に対して acetazolamide が著効したという報告がある。

5) 抗酸化物質  $\alpha$ -リポ酸 (チオクト酸) や食用油トリヘプタノインによる治療は研究的段階である<sup>1,3)</sup>。

### Key Points

- ① 空腹、運動、体温上昇、疲労時に神経症状が増悪し、食事、睡眠、安静により改善する場合には GLUT-1 DS を疑い、髄液糖低値と食後の脳波の改善を確認することが診断に有用である。
- ② GLUT-1 DS の診断がつきしだい早期にケトン食療法が開始され、少なくとも思春期までは維持されるべきである。
- ③ ケトーシスの維持は厳密でなくともよく、尿ケトン強陽性を要しない。
- ④ GLUT-1 の機能を抑制する薬剤や飲食物の摂取を避ける。

謝辞 呈示症例の *SLC2A1* 遺伝子解析を行っていただきました、旭川医科大学小児科 高橋 悟先生に深謝いたします。

### 文献

- 1) Klepper J, Leindecker B: GLUT1 deficiency syndrome—2007 update. *Dev Med Child Neurol* **49**: 707-716, 2007
- 2) Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al: Glucose transporter 1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* **133**: 655-670, 2010
- 3) Klepper J: GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* **100**: 272-277, 2011
- 4) De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, 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) 小国弘量：グルコーストランスポーター 1 欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）グルコーストランスポーター 1 欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究. 平成 23 年度総括・分担研究報告書, pp1-7, 2012
  - 6) Klepper J : Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* **49** (Suppl 8) : S46-49, 2008
  - 7) Ito Y, Oguni H, Ito S, et al : A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* **53** : 658-663, 2011
  - 8) Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, et al : Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* **75** : 432-440, 2010
  - 9) Ito Y, Gertsens E, Oguni H, et al : Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* **27** : 311-317, 2005

## XV 膜輸送系の異常

# 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

Key words : グルコーストランスポーター 1 (GLUT-1), てんかん, 髄液糖低値,  
食事による症状改善, ケトン食

伊藤 康  
小国 弘量

### 1. 概念・定義

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, OMIM 606777) 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<sup>1-5)</sup>で, 1991年に De Vivo ら<sup>6)</sup>により初めて報告された。乳児期早期に発作性異常眼球運動, てんかん発作で発症し, 発達遅滞, 筋緊張低下, 痙攣性麻痺, 小脳失調, ジストニアなどの症状を認める<sup>1-7)</sup>。本症はケトン食による治療が有効な疾患であり<sup>1-9)</sup>, 早期発見・治療により予後を改善する可能性がある。

### 2. 疫学

欧米を中心に約 200 人が診断されている<sup>5)</sup>。2011 年度に実施された我が国における全国実態調査では 50 人以上が確認された<sup>7)</sup>。

### 3. 病 因

GLUT-1 DS は, 大多数で *SLC2A1* 遺伝子 (1p35-31.3, OMIM 138140) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め, ハプロ不全で発症する。孤発症例が多いが, 家族例の報告も散見される<sup>1,2,7)</sup>。常染色体優性遺伝が多数であるが, 常染色体劣性遺伝の家系も報告されている。ミスセンス変異には軽症例が多いが (特に精神遅滞), 明確な遺伝子型-表現型関連は未確立である<sup>4,5,7)</sup>。同一変異の患者間, 更に常染色体優性遺伝家系内でさえ表現型には多様性があり, 発症

機序は複雑と考える。次世代で症状が重くなることも知られている。GLUT-1 タンパクの残存機能が 75-100% となるミスセンス変異のヘテロ接合では軽微な症候を示し, GLUT-1 活性を抑制するエタノール, カフェイン, 内服薬などの環境要因で発症するとされる<sup>10)</sup>。50-75% では軽症型となる。残存機能が 50% となる大領域欠失, ナンセンス, フレームシフト, スプライシング部位変異が GLUT-1 DS の典型例を示す。残存機能が 25-50% となる複合ヘテロ接合では重症, 0-25% となるホモ接合は胎児致死となる。遺伝子変異が検出されない場合には, GLUT-1 タンパクの組み立て, 三次元折りたたみ, 細胞膜への移送, 活性化に異常が存在する可能性がある。

### 4. 病 態

脳が生理学的条件下でエネルギー基質として使用できるのはグルコースのみである。GLUT-1 は 12 回膜貫通型の膜結合性糖タンパク質で (図 1), 脳血液関門における促進拡散型のグルコース輸送を行う<sup>1-3)</sup>。小児における脳のグルコース需要は成人の 3-4 倍とされており, 発達期の脳へのグルコースの供給不全は脳の機能や発達に影響を及ぼすことになる。脳におけるグルコース代謝率は胎生期・出生時には低く, 出生後に増加し, 3 歳頃をピークに高めで維持され, 10 歳代に入り減少していく。したがって, 臨床症状発現のリスクは胎児期や新生児期は少なく, 遅れて乳幼児期以降に高まる。

Yasushi Ito, Hirokazu Oguni: Department of Pediatrics, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University  
東京女子医科大学医学部 小児科



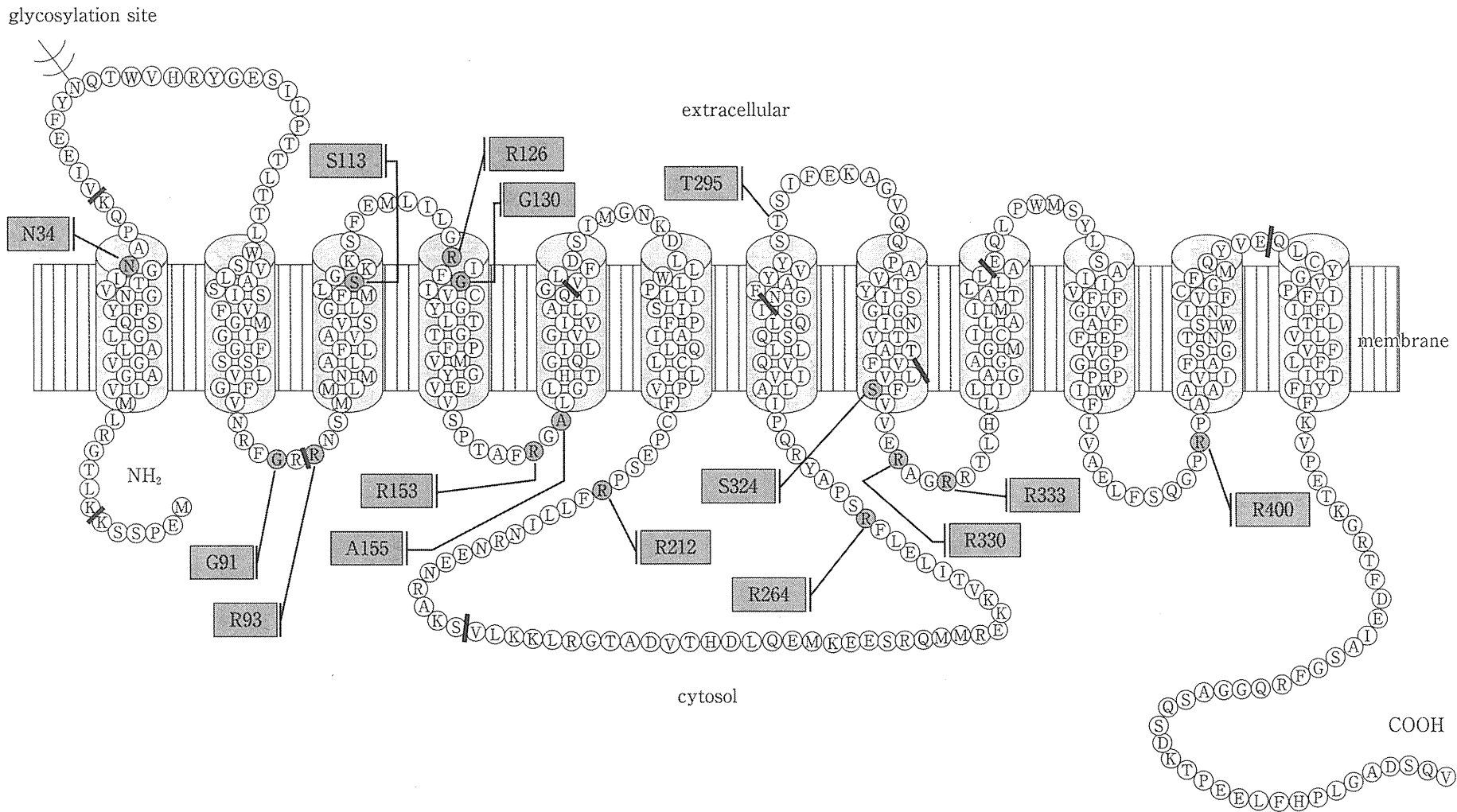


図1 細胞膜における GLUT-1 タンパクの構造モデル(文献<sup>1)</sup>より改変)

GLUT-1 タンパクは膜結合性糖タンパク質で、12個の膜貫通ヘリックスが存在する。最初の細胞外ループにN-グリコシル化部位があり、ヘリックス6と7を結びつける大きなループ。NH<sub>2</sub>末端とCOOH末端は細胞内に存在する。アミノ酸残基は1文字略号で、イントロン局在はバー(/)で表示している。幾つかのホットスポット変異が同定されている(ボックス)。



## 5. 診断と鑑別診断

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の先行が報告されている<sup>1-7)</sup>。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、部分発作と様々であるが、てんかん発作のない症例も報告されている。筋緊張は低下しており、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。構語障害は失調性で全例に認める。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。社会性があり、親しみやすい性格である。重症例では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、ジスキネジア、睡眠障害、頭痛、嘔吐を発作性に認めることがある。GLUT-1 DSにおける症状は、空腹(特に早朝空腹時)、運動、体温上昇(発熱、暑い日、入浴)、疲労により増悪し、食事、睡眠、安静により改善することが特徴である。最近、発作性労作誘発性ジスキネジア(paroxysmal exercise-induced dyskinesia: PED)<sup>11)</sup>、早期発症欠神てんかん<sup>12)</sup>、ミオクロニー失立てんかん<sup>13)</sup>の一部症例においても *SLC2A1* 遺伝子変異が同定されたが、髄液糖低値が有意でない場合もあり、典型例とはやや異なっている。また、棘状赤血球症や口唇状赤血球症を伴う溶血性貧血を合併した GLUT-1 DS も報告されている<sup>14)</sup>。

髄液検査では、髄液糖は 40 mg/dL (2.2 mmol/L) 以下、髄液糖/血糖比は 0.45 以下(平均 0.35)、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や、皮質下白質の散在性高信号(T2強調・FLAIR 像)を呈することもある。<sup>18</sup>FDG-PET では視床・小脳における相対的集積低下、線条体における相対的増加を認める。発作間欠期脳波では背景の徐波化を認める。てんかん波はないことも多いが、存在する場合は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。脳波異常は食事やブドウ糖静注で改善する。難治性小児てんかん(早期発症欠神てんかん

を含めて)、精神(発達)遅滞、複合的な運動異常症、運動・労作・空腹で誘発される発作性事象が、単独あるいは組み合わせで認められれば GLUT-1 DS を疑い、髄液糖低値あるいは *SLC2A1* 遺伝子変異の存在で確定診断する<sup>5)</sup>。髄液検査は、朝食後血糖が安定するまで 4-6 時間待ち、まず血糖を測定してから行う(腰椎穿刺ストレスによる高血糖を避ける)。約 70-80 % で *SLC2A1* 遺伝子変異を認め、幾つかのホットスポット変異が同定されている(図 1)。家族内で変異が同定されていれば出生前診断も可能である。ゲノム DNA シークエンス解析で同定できない欠失/重複については定量 PCR, MLPA, SOMA, FISH, アレイ CGH 法などを用いて検出する。遺伝子変異がない場合には赤血球 3-O-methyl-D-glucose (3-OMG) 取り込み試験で低下していれば GLUT-1 DS と診断できる。遺伝子変異が同定されていても赤血球 3-OMG 取り込み能低下を示さない症例も報告されている。本症を疑った場合に、食事前後での脳波所見の改善は診断に有用である<sup>15)</sup>。前日の夕食後絶食とし、朝食もしくは昼食の前後に脳波検査(可能なら周波数解析)を実施すればよく、外来でも行える。

髄液糖低値を呈する疾患(低血糖性疾患、髄膜炎、クモ膜下出血、けいれん重積、寄生虫など)との鑑別は難しくない。GLUT-1 DS の確定診断以前に、てんかん、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺(複合型)、脳性麻痺、ミトコンドリア病、原因不明の神経変性疾患、周期性嘔吐症、小児交互性片麻痺などの診断がなされており、見逃されている未診断例は多いものと推察される。

## 6. 治療と予後

抗てんかん薬に対しては治療抵抗性である。発作型によって選択することになるが、年長例では欠神発作が多く、valproic acid, clonazepam, lamotrigine が有効である。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(ケトン指数 3:1~4:1)は、てんかん発作やその他の発作性事象の抑制に著効し、覚醒度・意欲も向上させるので、診断がつき次

第早期に開始されるべきである。3:1ケトン食は発作抑制に十分で成長期にある乳幼児期に推奨される。学童期・思春期は修正 Atkins 食の良好な適応となろう。少なくとも思春期まではケトン食療法が維持されるべきであろう。PED例や成人例では、修正 Atkins 食あるいは低グリセミック指数食が実際的である。ケトン食の種類は、患者・家族のコンプライアンスも考慮して選択する。ケトーシスの維持は厳密でなくともよく、血中3-hydroxybutyrate濃度を2.5mM以上、尿ケトン定性2~3+を目安とすればよい。ケトン食療法中尿ケトンが陰性になっても大きくは調子をくずさないようである。髄液糖低値

が明白でなく、遺伝子変異も認められない症例において GLUT-1 DS が否定しきれない場合には4-6週間ほどケトン食を試みてもよい。PEDに対して acetazolamide が著効したという報告がある。GLUT-1を抑制する薬剤(phenobarbital, chloral hydrate, theophylline)や飲食物(アルコール, カフェイン)は避けるべきである。

年齢とともに症状は軽快し、思春期を経て安定してくる。生命予後は良好であるが、早期にケトン食で治療が開始されることにより脳機能の改善や二次的脳障害の防止が期待される。患者の発作予後、知的予後が大きく改善する可能性がある。

## ■ 文 献

- 1) Klepper J, Leidecker B: GLUT1 deficiency syndrome—2007 update. *Dev Med Child Neurol* **49**: 707–716, 2007.
- 2) Klepper J, Voit T: Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain—a review. *Eur J Pediatr* **161**: 295–304, 2002.
- 3) Wang D, et al: Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Gene Rev*, 2009. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=glut1>]
- 4) Leen WG, et al: Glucose transporter 1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* **133**: 655–670, 2010.
- 5) Klepper J: GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* **100**: 272–277, 2012.
- 6) De Vivo DC, 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.
- 7) 小国弘量: グルコーストランスポーター1欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) グルコーストランスポーター1欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究。平成23年度総括・分担研究報告書, p1-7, 2012.
- 8) Klepper J: Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* **49**(Suppl 8): S46–49, 2008.
- 9) Ito Y, et al: A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* **53**: 658–663, 2011.
- 10) Wang D, et al: Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* **57**: 111–118, 2005.
- 11) Suls A, et al: Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* **131**: 1831–1844, 2008.
- 12) Suls A, et al: Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* **66**: 415–419, 2009.
- 13) Mullen SA, et al: Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* **68**: 1152–1155, 2011.
- 14) Flatt JF, et al: Stomatin-deficient cryohydrocytosis results from mutations in SLC2A1: a novel form of GLUT1 deficiency syndrome. *Blood* **118**: 5267–5277, 2011.
- 15) Ito Y, et al: Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* **27**: 311–317, 2005.

## Ⅶ 酸塩基平衡異常をきたす疾患

# Q16

## 有機酸代謝異常症

回答：千葉県こども病院  
小児救急総合診療科 たかやなぎまさき  
高柳正樹

### point

- ①代謝疾患を見逃さないためには「まず」行う検査 (Initial laboratory investigations) と、次に行う検査 (Secondary laboratory investigations) を決めておくことが重要である。
- ②アニオンギャップが増大していればクロールと重炭酸イオン以外のマイナスイオンをもつ物質 (unmeasurable acid) が、もちろん多くは有機酸であるが、血中に蓄積しているということになる。
- ③ステップ4でつまずいたら、「 $\text{HCO}_3^-+15$  が  $\text{PaCO}_2$  になる」というマジックナンバー15ルールを利用しよう。
- ④有機酸代謝異常症の治療においては  $\text{pH}<7.1$  または  $\text{HCO}_3^-<10\text{mEq/L}$  の時のみアルカリ剤 (メイロン<sup>®</sup> など) 使用の適応がある。
- ⑤有機酸代謝異常症が考えられる時には、診断確定を待たずにミトコンドリアの機能を改善するとされる薬剤を投与すること、ミトコンドリアレスキュー、が必要と考えられている。

### Q

有機酸代謝異常症の診断のポイントは何ですか？

**A** 有機酸代謝異常症患者の多くは新生児期に急激な症状、例えばアシドーシス、ケトーシス、嘔吐、痙攣、意識障害などで発症します。年長児に発症する症例は発育発達障害が主訴だったり、感染、外傷などに伴い突然に重篤な発作として発症することが多いです。いずれにしても有機酸代謝異常症の臨床症状は非特異的であり、臨床症状のみからだけで診断することは困難です。

したがって救急外来で診断がすぐに確定できない患者すべてに対して、あらかじめ決め

られた検査バッテリーに従って検査を勧めるべきです。代謝疾患を見逃さないためには「まず」行う検査 (Initial laboratory investigations) と、次に行う検査 (Secondary laboratory investigations) を決めておくことが重要です<sup>1)</sup>。

Initial laboratory investigations で最も重要な検査項目は血液ガス分析とアンモニアと血糖と電解質です。一般的に、代謝緊急症 (metabolic emergency) が少しでも疑われる場合は、予定しているすべての検査を行う

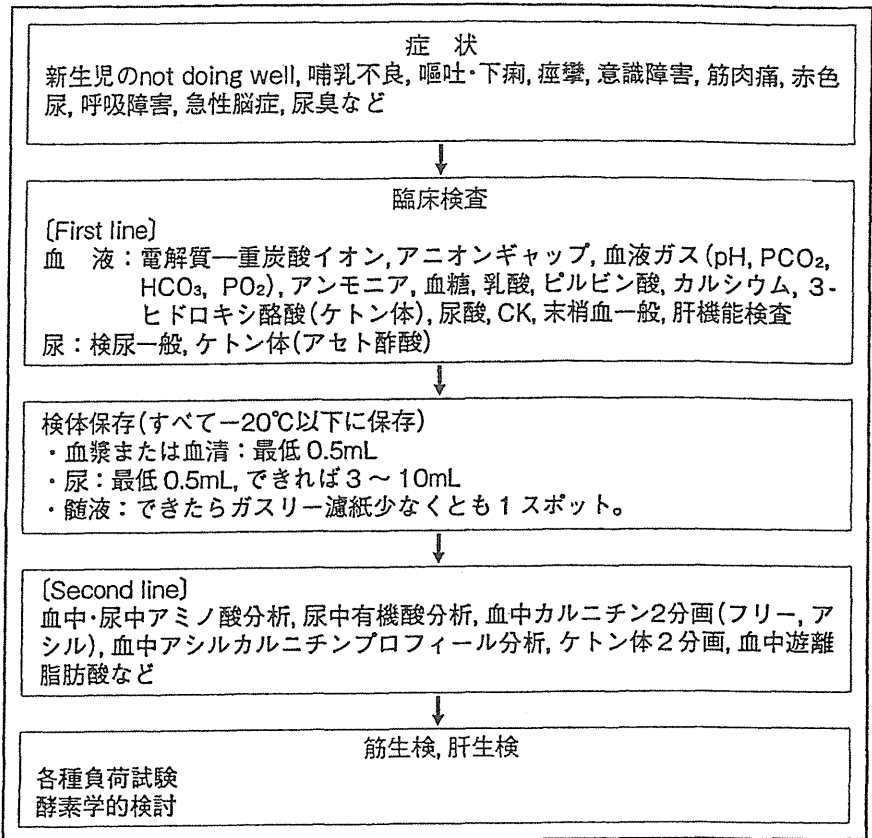


図1 先天代謝異常症の診断手順

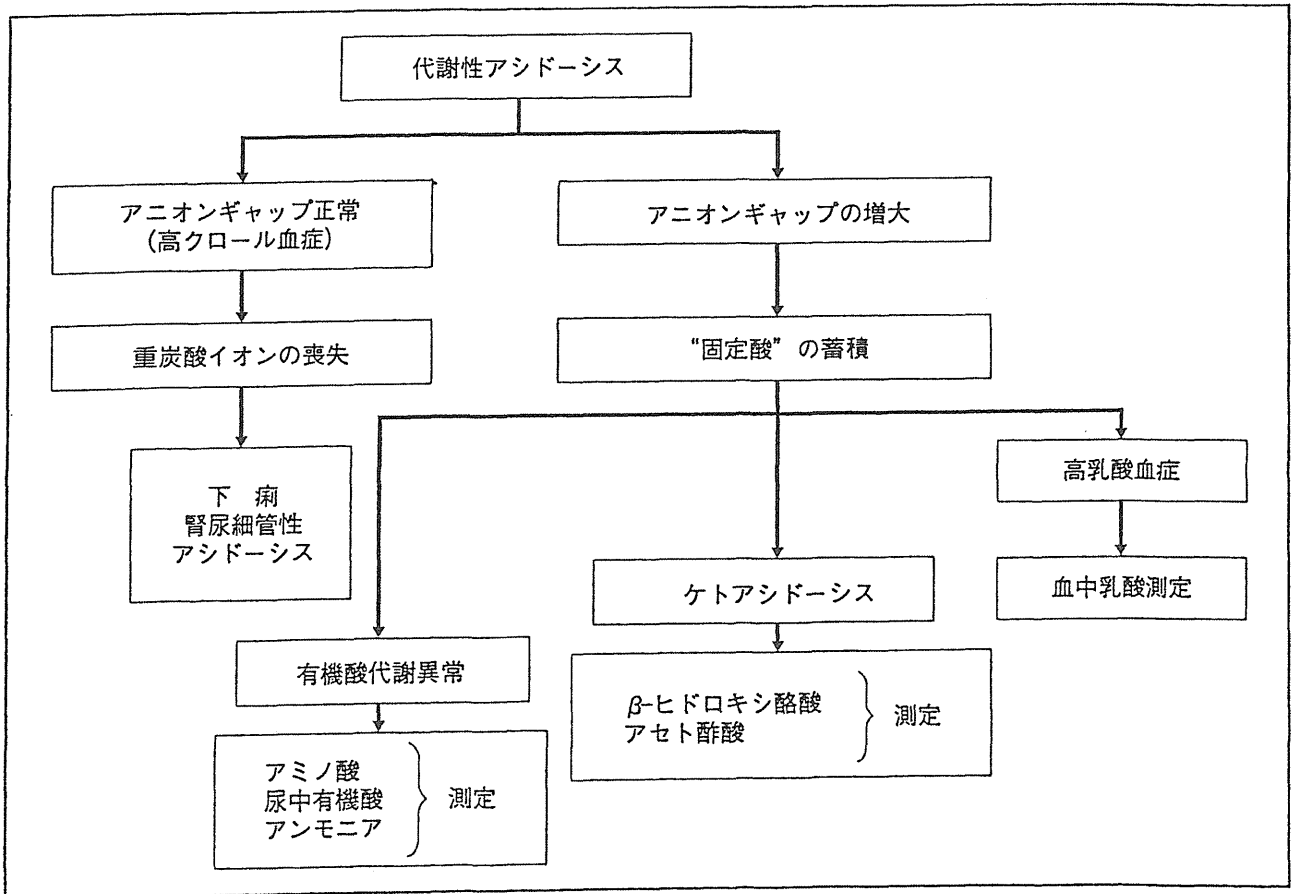


図2 代謝性アシドーシス診断アルゴリズム (文献6より引用)

べきです。

有機酸代謝異常症の時には代謝性アシドーシスと高アンモニア血症が認められることが多いです。乳酸の上昇は心臓の病気、ショック、低酸素などの存在を示唆しますが、有機酸血症や、アミノ酸代謝異常症でもミトコンドリア病と同じように乳酸は増加します。

Initial laboratory investigations で異常を認めた場合には引き続き Secondary laboratory investigations を行い、鑑別を進めていきます。先天代謝異常症の診断の助けとなる検査には血中・尿中アミノ酸分析、尿中有機酸分析、血中カルニチン2分画（フ

リー、アシル)、血中アシルカルニチンプロファイル分析などがあります。それぞれの検査は現在では一般化しており、行って無駄な検査は何ひとつないので、全部行うことを是非お奨めしたいところです。

図1に先天代謝異常症全般にわたる診断のためのフローチャートを示します。

図2に代謝性アシドーシスの診断アルゴリズムを示しました。この表に従い血液ガス分析、血中アンモニア、乳酸値測定、アミノ酸分析、有機酸分析と診断を進めれば、診断に到達することができます。

## Q

### 日本の先天性有機酸代謝異常症患者はどのくらいいるの？

**A** 筆者は本邦における有機酸代謝異常症の実態を把握する目的で、1990年から1999年までの10年間における患者発生数

の調査を全国規模で行いました<sup>2)</sup>。その結果、各先天性有機酸代謝異常症発生頻度は以下のようにありました。メチルマロン酸血症3.88

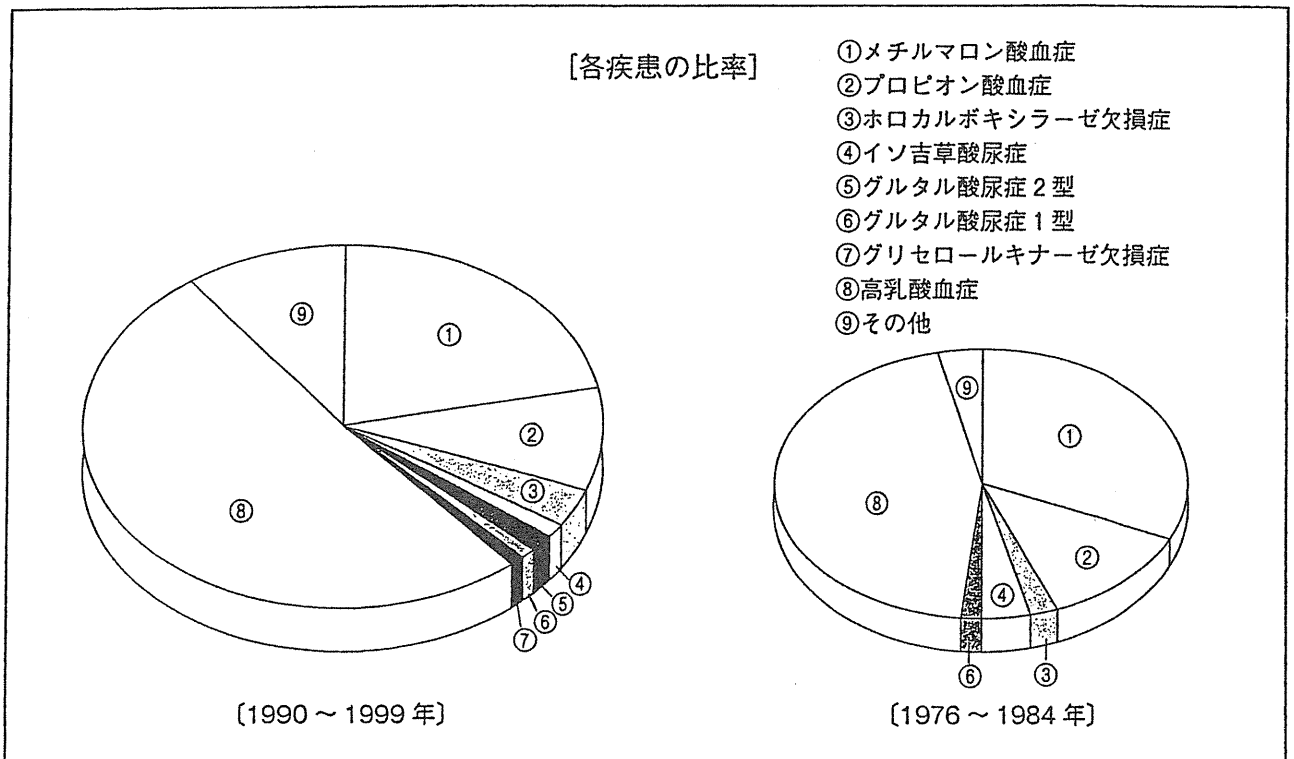


図3 日本における先天性有機酸代謝異常症の発生割合 (文献2より引用)

名/100万人, プロピオン酸血症1.35名/100万人, 高乳酸血症8.41名/100万人. 全疾患の発生率を合計すると16.09名/100万人でありました.

各疾患の症例数の割合を図3に示しました. 同時に1976~1984年の多田らの全国集計結果を示しました. 今回の我々の調査では一番多いのが高乳酸血症, 次いでメチルマロン酸血症, プロピオン酸血症, ホロカルボキシラーゼ欠損症, イソ吉草酸尿症, グルタル酸尿症2型の順でありました.

## Q アニオンギャップとは何ですか？

A 「Ⅷ. 血液ガス検査値の読み方」に同じ疑問が取り上げられていますので参照してください(Q23).

このアニオンギャップの解釈が最も重要な疾患として有機酸代謝障害が挙げられるので, 重要な点のみ記します.

血液ガス分析の解釈「ステップ2」で代謝性アシドーシスと判断したら, 必ずアニオンギャップは計算しなくてはなりません. アニオンギャップが増大していればクロールと重

今回の調査では有機酸代謝異常症の全症例が捕捉されてはいないので, 実際の発生率は, これよりはるかに高いものと推察されます.

最近, 新生児のタンデムマスを利用した拡大スクリーニングが広く行われるようになり, スクリーニングにおける発生頻度が報告されています<sup>3)</sup> 例えばスクリーニングでは軽症のプロピオン酸血症を発見できるなど, 筆者が行った急性発症を起こした症例をベースにした数字とは大きく異なっています.

炭酸イオン以外のマイナスイオンをもつ物質が, もちろん多くは有機酸ですが, 血中に蓄積しているということになります. 高乳酸血症において, アニオンギャップが正常より5mEq/L増大していたからといって, 乳酸だけが5mmol/L(45mg/dL)増多しているわけではありません. ミトコンドリアの機能障害も必発であるので, いろいろな代謝経路の障害による各種有機酸の蓄積の総和が, アニオンギャップの増大分となります.

## Q 代謝性アシドーシスの時の呼吸性代償が適正範囲か見分ける簡単な方法はありませんか？

A 酸塩基平衡を評価するのに, 本特集でも1~5のステップ法を用いることが推奨されています. 「ステップ3」までは誰にでも理解できますが, 多くの方が「ステップ4」, すなわち代償機構の効果の評価でグブアップしてしまいます.

最近, 臨床現場で代謝性アシドーシスの場合には, 「 $\text{HCO}_3^-+15$ が $\text{PaCO}_2$ になる」というマジックナンバー15ルールを用いた解釈の

方法が有効であるとされています<sup>4)</sup>. もし予測される $\text{PaCO}_2$ が実測値より高ければ呼吸性アシドーシスが, 低ければ呼吸性アルカローシスが合併していると考えられます. 本号の有機酸代謝異常症の症例検討での例を挙げれば(Case Study 3参照), 症例1の $\text{HCO}_3^-$ は3.0なので15を足して18.0, 実測値は9.9なので, この症例は呼吸性のアルカローシスを合併していることとなります. この判定は症例検討

で行った他の方法での検討と一致します。  
筆者も多くの症例でこの方法を試みました

が、非常にわかりやすく酸塩基平衡の病態が  
解釈できるので、日常診療で利用しています。



## 有機酸代謝異常症の治療においてアルカリ剤（メイロン®）を使うべき でしょうか？



以下に、minimum guidelineを示しま  
す。

血液ガス分析で、 $\text{pH} < 7.1$ ,  $\text{PCO}_2 < 20$ ,  $\text{HCO}_3^- < 10$  のいずれかの時、意識障害、循環不全、呼吸不全がなければ、重炭酸水素ナトリウム（メイロン 84® は 1mmol/mL）1mmol/kg をゆっくりと 10 分以上かけて静注します。その後持続的に重炭酸ナトリウムを投与します。その目標値は  $\text{pH} > 7.1$ ,  $\text{PCO}_2 > 20$ ,  $\text{HCO}_3^- > 10$  であります。もちろん生化学的なデータの改善がみられたら、速やかに減量していかなくてははいけません。

炭酸水素ナトリウムは炭酸の解離定数が 6.1 であることから、その有効範囲は  $\text{pH} 5.1 \sim 7.1$  の間です<sup>5)</sup>。したがって、 $\text{pH}$  が 7.1

以上の時は、この薬剤のバッファー能力はほとんどないということになります。

神経系は、極端なアシドーシスに対してもあまり障害を受けません。小児においては  $\text{pH} 7.0$  以上では臨床的に重大な心機能への悪影響はほとんど起きません。それゆえ、多くの症例ではアシドーシスを即座に是正する必要はありません。

またさらに、アルカリ剤投与には以下の問題点が存在します。①高ナトリウム血症、②高浸透圧血症、③中枢神経系のパラドキシカルアシドーシスです。

アシドーシスを治療するのではなく、アシドーシスを起こしている病態を改善させることが、まず行うべきことです<sup>6)</sup>。



## ミトコンドリアレスキューって何ですか？



メチルマロン酸血症やプロピオン酸血症の急性発作時に、血中メチルマロン

酸やプロピオン酸の濃度が高値でないのに、臨床症状は急激に増悪していくことがよくあ

表1 先天性代謝異常症の重症例にミトコンドリアレスキューも考えて救命的に使用する薬剤

ビタミン B <sub>1</sub>	50 ~ 100mg/day (全年齢同じ、高乳酸血症があれば必ず)
ビタミン B <sub>12</sub>	1mg/day (筋注、静注、全年齢同じ) (ハイドロオキシコバラミン、シアノコバラミンが必要、メチルコバラミンは不可)
ビタミン C	100mg/kg/day
ビタミン E	10mg/kg/day (ユベラとして)
ビオチン	5mg/day (全年齢同じ)
コエンザイム Q10	5mg/kg/day
カルニチン	50 ~ 100mg/kg/day

静注製剤があればそちらを使用する



ります。これは、これら有機酸代謝異常症においては、各種の異常代謝産物がミトコンドリアの機能、特にミトコンドリア呼吸鎖の活性を著しく低下させ、高乳酸血症とエネルギー枯渇状態をつくり出しているものと考えられています。このような病態が知られているので有機酸代謝異常症が考えられる時には、診断確定を待たずに表1に示したようなミトコンドリアの機能を改善するとされる薬剤を投与することが必要と考えられています。

す。同時にビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>やビオチンなど、一部有機酸代謝異常症に有効とされる薬剤を投与することが多いです。

ことに図4に示すような各種の基本的な有機酸代謝異常症の急性期の治療を行っても<sup>7)</sup>、病状が改善せずに生命の危機と考えられる時には、ためらわずに実施すべきです。診断が確定した後は、それぞれの疾患で有効とされる薬剤を継続的に投与します。

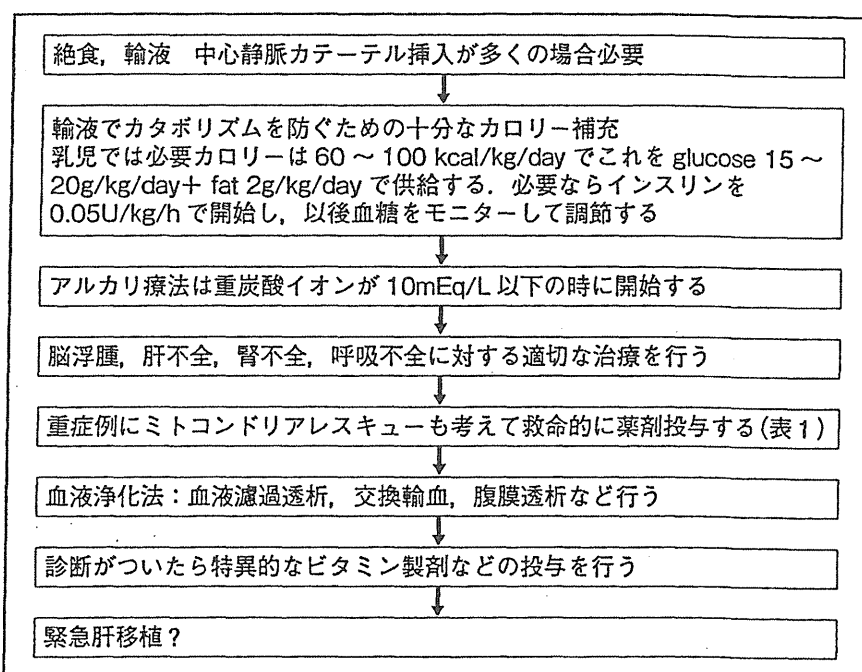


図4 有機酸血症が疑われる時の急性期治療法(文献7より引用)

## Q 新生児のタンデムマススクリーニングって何ですか？

**A** 昭和52(1977)年から新生児マススクリーニングが開始され、現在、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症、先天性副腎過形成の6疾患が行われています。近年の測定機器の進歩から、血液濾紙を利用して診断できる疾患が飛躍的に増大しています。タンデムマススペクトロメト

リーを利用して有機酸、脂肪酸代謝異常症を新生児期にマススクリーニングする試みが行われ、すでに全国の新生児の4人に一人はスクリーニングされています。これをタンデムマススクリーニング、拡大新生児マススクリーニングと呼んでいます。

有機酸代謝異常症としてスクリーニング対象疾患となっているのは、以下の8疾患です。

①メチルマロン酸血症, ②プロピオン酸血症,  
③ $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症, ④イソ吉草酸尿  
症, ⑤メチルクロトニルグリシン尿症, ⑥ヒ

ドロキシメチルグルタル酸血症, ⑦マルチプ  
ルカルボキシラーゼ欠損症, ⑧グルタル酸血  
症1型.



有機酸代謝異常症の治療において、絶対にしてはいけないことは何です  
か？



- 1) 代謝性アシドーシスの治療に炭酸水素ナトリウム (メイロン<sup>®</sup>) を多用すること。前に項を設けて解説しました。
- 2) ビタミン B<sub>12</sub> 製剤でメチルマロン酸血症に有効なのはヒドロオキシ、あるいはシアノコバラミンです。メチルコバラミンは効果がないので、使用してはいけません。
- 3) 特定のアミノ酸を除去した特殊ミルクを必要以上に使用すること。必須アミノ酸不足が必発します。
- 4) 特殊ミルクにはカルニチン、ビオチンの添加がなされていないので、単独に近い形で長期に使用すると、欠乏症状が出現します。必ずカルニチン、ビオチンを補充することが必要です。このほかセレン、ヨウ素、亜鉛などの欠乏にも注意します。
- 5) 蛋白制限のかけすぎは、必須アミノ酸不足などの多くの問題を起こします。筆者は蛋白の投与過剰からアシドーシス発作が起きた例を経験したことがありません。きちんと体重増多が起きるように蛋白を投与すべきです。

#### [文 献]

- 1) 高柳正樹, 長坂博範, 村山 圭, 藤浪綾子: 救急外来における先天代謝異常症. 小児科 48: 211-220, 2007
- 2) 高柳正樹, 村山 圭, 長坂博範 他: 先天性有機酸代謝異常症全国調査 (1990-1999). 日本マスキリーニング学会誌 19: 243-248, 2009
- 3) 重松陽介: タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討. 平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金 タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マスキリーニング体制の確立に関する研究 研究班報告書. pp61-67, 2010
- 4) 今井裕一: 酸塩基平衡アプローチのウラワザ. レジデントトノート 8: 120-124, 2006
- 5) Comroe JH: Physiology of respiration. Chicago: Yearbook Medical Publishers, p203, 1974
- 6) Clarke JTR: Summary of major causes of acute encephalopathy. A clinical guide to inherited metabolic diseases, Cambridge, p35, 1996
- 7) 高柳正樹: 有機酸代謝異常. 小児科臨床 63: 865-871, 2010

### III 有機酸・脂肪酸代謝異常

#### グリセロール代謝異常

## グリセロール不耐症

Glycerol intolerance syndrome

Key words : フルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症, グリセロール不耐症, 低血糖, 痙攣, 意識障害

川内 恵美<sup>1</sup>  
高柳 正樹<sup>2</sup>

#### 1. 概念・定義

グリセロール不耐症は、1975年に Maclaren らにより、ケトン性低血糖、代謝性アシドーシスを繰り返す3歳男児例として報告された<sup>1)</sup>。飢餓時、非飢餓時を問わず、グリセロールや脂肪の摂取により間欠的に低血糖発作、意識障害、痙攣などが認められている。

グリセロール不耐症の報告例は現在までごくわずかであり、不明な部分も多く、病因も解明されていない。

#### 2. 病 因

本症はグリセロール-3-リン酸の低血糖誘発刺激に対する感受性が亢進したものと考えられており、グリセロール代謝経路での酵素の成熟遅延などが原因の可能性として考えられている。しかしながら、フルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症(FDPase欠損症)のバリエーションであるという見方も存在する。グリセロール不耐症の少なくとも一部はフルクトース-1,6-ジホスファターゼの部分欠損症ではないかと考えられ、肝におけるフルクトース-1,6-ジホスファターゼ活性が正常であることを確認できていなければグリセロール不耐症と診断するべきでないとする意見もある<sup>2)</sup>。グリセロール不耐症の報告例は現在までごくわずかであり、不明な部分も多く、病因も解明されていない。上述のように、フルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症のバリエーションであるとする考えや、明確な

疾患概念として存在しないとの見方もある。

グリセロール不耐症とグリセロールキナーゼ欠損症との臨床的な類似性から、本症の発症機序として、ミトコンドリア膜におけるグリセロールキナーゼ活性発現機構の障害<sup>3)</sup>、細胞膜におけるグリセロールの転送機構の障害<sup>4)</sup>などが提唱されている。

#### 3. 病 態

本症の最初の報告例では、生後11カ月時に顔面蒼白、発汗、易刺激性を伴う低血糖があり、その後も再発性に代謝性アシドーシス、ケトン性低血糖が認められていた。この患児では、フルクトース投与では異常を認めず、経口グリセロール投与にて発汗、蒼白、意識障害を伴う低血糖を認めたため、グリセロール代謝における異常が疑われているが、末梢白血球におけるフルクトース-1,6-ジホスファターゼ活性が正常であったことからフルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症は除外されている。しかしフルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症の一部の患者では、白血球中のフルクトース-1,6-ジホスファターゼ活性は正常であり、肝での酵素活性測定が診断には必要であるとの報告がある<sup>5)</sup>。

その後、一晩の飢餓後に痙攣発作が認められる4歳男児例が、フルクトース投与では異常を認めず、経口グリセロール投与後1時間で低血糖がみられたことより、グリセロール誘発性低血糖として報告された。この患児では、肝フル

<sup>1</sup>Emi Kawachi: Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital 千葉県こども病院 代謝科 <sup>2</sup>Masaki Takayanagi: Department of Pediatrics 同 小児救急総合診療科

クトース-1,6-ジホスファターゼ活性がグリセロール-3-リン酸による阻害に対して感受性が高かったことや、肝フルクトース-1,6-ジホスファターゼ活性が正常対照の1/3以下であったことが報告されている。また、15カ月時より痙攣を伴う低血糖発作を繰り返した15歳女児例でフルクトース投与で異常がなく、グリセロール投与で低血糖をきたし、肝フルクトース-1,6-ジホスファターゼ活性が正常対照の1/3以下であった症例も報告された。

フルクトース-1,6-ジホスファターゼの部分欠損症と考えられる症例で、フルクトースよりもグリセロールに対し感受性が高いと考えられる理由の一つとして、フルクトースのグリセロールを介さない、まだ解明されていない代謝経路が存在する可能性や、一般にリン酸化された糖質はブドウ糖代謝を阻害するが、通常では阻害効果は弱いと考えられている酵素が、このような場合に強い阻害効果として働いている可能性などが考えられている<sup>9)</sup>。

また、グリセロール不耐症と報告されている症例では、低出生体重児や早産児の周産期歴が多く、成長後には症状が改善し、その際のグリセロール投与では反応が正常化していると報告されており、糖新生系の成熟遅延との考えもある。

患者によっては症状発現時に低血糖を認めない者も報告され、血清中のdopamin  $\beta$  hydroxylaseの反応などから、患者の交感神経系のグリセロールへの異常反応の関与なども推測されている<sup>6)</sup>。

#### 4. 診断と鑑別診断

グリセロール不耐症は、グリセロール、中鎖トリグリセリド、食事中の脂肪摂取で発汗、低血糖、痙攣、意識障害などの症状を認める場合に考えられるべきである。飢餓時、非飢餓時にも低血糖をきたす場合も同様である。

低血糖をきたす疾患の鑑別、除外が必要であり、最も重要なものはフルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症との鑑別である。本疾患では、フルクトース負荷により急性症状がみられないことや、低血糖時に高乳酸血症を認めない点で異なっている。

また、単独型グリセロールキナーゼ欠損症の症候性の患者との類似点も多く、いずれも脂肪、グリセロール摂取制限により症状出現の頻度は減少し、発作時はブドウ糖の輸液により改善する。グリセロールキナーゼ欠損症の患者では、高グリセロール血症と高グリセロール尿症とを認めるが、本疾患では、高グリセロール血症はグリセロール負荷時のみに一過性に認められる。

#### 5. 治療と予後

長時間の絶食を避け、グリセロール摂取を控えることや低脂肪食を試みることで症状が改善するとされる。感染やストレス時には発作が誘発されやすく、急性発作時にはブドウ糖輸液を行う。

葉酸投与で空腹やグリセロールへの耐性が改善したとの報告もある<sup>7)</sup>が、成長とともに症状は改善し、一般に予後は良好である。

#### ■ 文 献

- 1) Maclaren NK, et al: Glycerol intolerance in a child with intermittent hypoglycemia. *J Pediatr* 86: 43-49, 1975.
- 2) Beatty ME, et al: Fructose-1,6-diphosphatase deficiency and glyceroluria: one possible etiology for GIS. *Mol Genet Metab* 69: 338-340, 2000.
- 3) McCabe ERB, et al: Glycerol kinase deficiency: An inborn error of compartment metabolism. *Biochem Med* 30: 215-230, 1983.
- 4) Lin ECC: Glycerol utilization and its regulation in mammals. *Rev Biochem* 46: 767-795, 1977.
- 5) Buhrdel P, et al: Biochemical and clinical observations in four patients with fructose-1,6-diphosphatase deficiency. *Eur J Pediatr* 149: 574-576, 1990.
- 6) Karahasanoglu AM: Glycerol-induced changes in human serum dopamine  $\beta$ -hydroxylase activity. *Biochem Pharmacol* 27: 2369-2371, 1978.

