

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合分担研究報告書

分担研究課題名  
「グルコーストランスポーター1欠損症に関する調査研究」

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 講師）  
小国弘量 （東京女子医科大学小児科 名誉教授）

**研究要旨**

生涯にわたる診療支援を目指した、国内でのグルコーストランスポーター1（GLUT1）欠損症の診療ガイドラインを作成した。新たに診断基準を考案し、GLUT1欠損症を疑うために有用な図「表現型スペクトラムと診断への手がかり」と、確定診断への手順とケトン食療法の年齢別選択の参考となる図「確定診断と治療のアルゴリズム」も作成した。治療指針は急性期治療と慢性期管理に分けて、さらにフォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題についてもまとめた。標準治療であるケトン食療法に伴う身体的・精神的・経済的負担を軽減し、治療継続を容易にするサポートが必要とされるとともに、遺伝子治療を含めた新規治療法の実現が期待される。2011年より継続している「グルコーストランスポーター1欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究」における膨大な国内症例の診療情報の分析が未達であり、今回の診療ガイドラインの作成に反映させることはできなかった。将来のガイドライン改訂に備えて、新規治療法も含めた、診療情報を集積していく必要がある。

**研究協力者氏名**

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 講師）  
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）  
青天目信（大阪大学大学院医学系研究科小児科 講  
師）  
下野九理子（大阪大学大学院連合小児発達学研究所  
准教授）  
藤井達哉（滋賀県立小児保健医療センター 小児  
科・滋賀県病院事業庁技監）

**A．研究目的**

グルコーストランスポーター1（glucose transporter type 1；GLUT1）欠損症は、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食（KD）療法が有効な疾患であり、患者のquality of lifeを著しく改善させる [ 3-5,8-12 ]。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。GLUT1欠損症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインを作成した。

**B．研究方法**

わが国で実施された患者実態調査 [ 6 ]、および海外文献[3,4]に基づき、診療指針を作成した。疾患概要、診断の基準、治療と管理（急性期治療・慢性期管理）に加えて、フォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題についてもまとめた。

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の「基本的な考え方」に基づいて、治療法の推奨度、およびエビデンスレベル（III以上のみ）を明記した。検査および治療薬の保険適用については、本報告書では割愛した。

診療ガイドライン案に対する研究協力者

による助言、批判的校閲を修了し、現在先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会に提出中である。学会承認後、日本小児神経学会ガイドライン委員会にパブリックコメントを求める手続きを行う予定である。

なお、診療ガイドライン作成に向けて、平成26年度より以下の調査研究を班会議で報告した。

グルコーストランスポーター1欠損症の早期診断に関する研究-全国調査からみた乳児期の神経学的症状の分析-(平成26年度第1回)
グルコーストランスポーター1欠損症-重症度分類と成人期フォローアップ-(平成26年度第2回)
GLUT1欠損症患者の生涯にわたる治療法についての問題点(平成26年度第3回)
グルコーストランスポーター1欠損症の家族例で浮かび上がった問題点(平成27年度第3回)
GLUT1欠損症新生児例の早期診断について(平成28年度第1回)
家族会アンケート調査による成人期GLUT1欠損症治療の問題点 第1報(平成29年度第1回)
家族会アンケート調査による成人期GLUT1欠損症治療の問題点 第2報(平成29年度第3回)
グルコーストランスポーター欠損症-オプション治療について-(平成30年度第1回)
GLUT1欠損症における特殊ミルク治療(平成30年度第3回)
GLUT1欠損症-ガイドライン作成に向けて(診療の現状:疾患概念・診断・治療)-(令和元年度第1回)
GLUT1欠損症-ガイドライン作成に向けて(診断と治療アルゴリズム)-(令和元年度第2回)
グルコーストランスポーター1欠損症-診療ガイドライン(草案)-(令和元年度第3回)

#### (倫理面への配慮)

日本小児神経学会が支援する共同研究におけるわが国のグルコーストランスポーター1欠損症の全国実態調査(承認番号:2745)、およびグルコーストランスポーター1欠損症の遺伝子治療に対する意識調査(承認番号:5045)は、東京女子医科大学倫理委員会承認を得て行った。

## C. 研究結果

上記班会議報告をまとめ、平成29年度は「GLUT1欠損症のケトン食療法の現況と成人期以降の診療に関する研究」、平成30年度は「GLUT1欠損症の診療の現況と今後の治療展望に関する研究」、令和元年度は「グルコーストランスポーター1欠損症の診療ガイドライン作成に関する研究」として分担研究報告を行った。

### GLUT1欠損症の診療ガイドライン案の作成

#### 疾患概要

グルコーストランスポーター1 (glucose transporter type 1; GLUT1) 欠損症 (OMIM 606777) は、脳へのグルコース輸送 (図1) [1,2] の障害により、エネルギー産生が低下し脳機能障害をきたす代謝性脳症である。大多数に *SLC2A1* 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異や、重症例では microdeletion を認め、ハプロ不全が発症に関与する [3-7]。認知障害、運動異常症 (運動失調、痙縮、ジストニアなど) などの慢性神経症状や、てんかん性、非てんかん性の発作性症状を呈し、多様な臨床症状の組み合わせによって特徴付けられる (図2) [4]。表現型スペクトラムは幅広く、臨床的重症度も軽度の運動および認知機能障害から重度の神経学的障害まで様々である。重度の表現型 (古典型) は、治療抵抗性の乳児期発症発作、その後の発達遅滞・知的障害、後天性小頭症、そして運動失調・痙縮・ジストニアなどの組み合わせを伴う複合的運動異常症を呈する。本症は治療可能な疾患であり、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食 (KD) 療法は根本的かつ第一選択の治療法である [3-5, 8-12]。

#### 疫学

欧米を中心に約 200 人が診断されている [3]。デンマーク人における *SLC2A1* 変異の頻度は約 1:83,000 と推定された [13]。日本小児神経学会が支援する共同研究におけるわが国の全国実態調査では 80 人以上の存在が確認されている (2020年3月時点)。

#### 診断の基準

##### 1. 臨床病型

GLUT1欠損症では、発症時期や臨床像による

一般的な病型分類はない。表現型は幅広く、重症度も様々で、GLUT1 蛋白の残存活性に依存したスペクトラム症とみなすべきである。残存活性が 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などの蛋白合成が中断される変異では重度の表現型（古典型）を示す [ 14 ] 残存活性が 50-75%となるミスセンス変異では症状は軽症化し、75%以上の活性を有している場合には、一過性の軽微な症候のみを示す例（軽症例）もある。

## 2 . 主要症状および臨床所見 [ 3-6,15,16 ]( 図 2 )

### 初発症状

けいれん発作、異常眼球運動発作（オプソクローヌス様・眼振様）無呼吸・チアノーゼ発作が乳児期に認められる。

### 慢性神経症状

知的障害、運動失調、痙性（麻痺の有無にかかわらず）、ジストニアなどの運動異常症を呈し、任意の組合せで出現する。

#### ( 1 ) 認知機能障害

認知機能は正常から重度の知的障害まで様々である。知的障害は 80～98%で観察されるが、しばしば軽度である。重度知的障害は、早発型の古典的表現型においてより頻度が多く、頭囲の成長とも関連する。

#### ( 2 ) 運動異常症

運動症状は、空腹、疲労で増強し、糖質摂取、休息によって改善することがあるが、古典的表現型の患者でははっきりした誘因なく悪化することもある。約 90%に歩行障害があり、失調性または痙性歩行またはその両者からなる。運動失調症は通常は軽度で変動する。痙性麻痺が強いと、自力で歩けないこともある。言語障害の頻度も多く、痙性、失調性および運動過剰性の混合性構音障害の形をとる。運動異常症には、動作時ジストニア、舞踏アテトーゼ、ミオクローヌス、振戦、チックおよび常同症の様々な組み合わせが含まれる。ジストニアは最も多い運動異常症で遠位優位で、歩行や走行時に悪化する。

### 発作性症状

発作性症状の典型的な誘発因子は空腹（特に早朝空腹）と運動である。疲労、睡眠不足、発熱、感染症などの併発疾患、および心理的スト

レスも誘因となるが、自然にも起こりえる。そして、糖質摂取、休息、睡眠により改善する。軽症例では、発作性症状が本症の唯一の症状ということもある。特に、発作性労作誘発性ジスキネジア、早期発症欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作てんかんの患者では、GLUT1 欠損症を考慮する必要がある。

#### ( 1 ) てんかん発作

本症の中核的症状であり、患者の 80～90%に認める。通常は乳児期前半に発症し、成人期はまれである。発作型は様々で、約 70%で複数の発作型を有する。全般性強直間代発作および欠神発作が多く、他にミオクロニー発作、非定型欠神発作、焦点発作、脱力発作、強直発作を認め、まれにスパスムスもある。低月齢発症や、多様な発作型および脳波所見を呈するてんかんでは GLUT1 欠損症を考慮すべきである。また、抗てんかん薬治療に対する抵抗性や KD 療法に対する劇的な反応も診断を強く示唆する。

#### ( 2 ) 非てんかん性発作

患者の約 30%に生じ、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、周期性運動失調症、ジストニア、舞踏病、ミオクローヌス、パーキンソニズム）、発作性脱力・運動麻痺、発作性疼痛（頭痛など）、一過性眠気、発作性嘔吐、発作性身体違和感から成る。発作は通常数分から数時間続き、その頻度は 1 日に数回から年に数回と幅広い。持続的な運動で誘発される発作性ジスキネジアが本症の唯一の症状であることもある。複数の発作性症状を有する場合には、診断に対する非常に良い手がかりとなる。

### 非神経症状

溶血性貧血を伴う症例が数例、重度の成長ホルモン欠乏による成長不全を伴う症例が 1 例報告されている。また、自覚的不調を改善するために糖質を過剰摂取し、肥満や脂肪肝に至った症例もある。

## 3 . 参考となる検査所見 [ 3,4,6 ]( 図 3 )

### 髄液検査

( 1 ) 髄液糖低値：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 40mg/dL ( 2.2 nmoL/L ) 未満、髄液糖/血糖比は 0.45 未満（平均 0.35）と低値であることが診断への手がかりとなる。

(2) 髄液乳酸値低～正常値：髄液乳酸値が高値の場合、中枢神経系の嫌氣的解糖系の亢進を反映し、本症は否定的となる。

(3) 髄液細胞数正常、髄液蛋白正常値

#### 脳波検査

背景脳波の徐波化を認める。てんかん波を認めないことも多いが、初期は焦点性徐波化や棘徐波を、そして成長とともに 2.5～4Hz の全般性棘徐波を認める。脳波異常が食事やグルコース静注で改善する。

#### 頭部 MRI 検査

ほとんどの症例で正常であるか、大脳萎縮、髄鞘化遅延、皮質下白質の散在性高信号など非特異的な所見を示すことがある。

#### 脳 <sup>18</sup>F-DG-PET 所見

広汎な皮質の糖代謝低下、内側側頭葉領域と視床におけるさらに強い糖代謝低下と基底核における相対的糖代謝亢進を認める。

### 4. 診断の根拠となる特殊検査 [3-6] (図3)

#### 遺伝子解析

2019年12月時点では保険収載されていない。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。

#### 赤血球取り込み試験

GLUT1 は血液脳関門の血管内皮細胞と赤血球に存在し、RI で標識した 3-O-メチル-D-グルコース (3-OMG) の取り込み試験によって中枢神経系へのグルコース輸送活性をみることができ、髄液糖低値および遺伝子異常がない場合に研究目的で検討されることもある。内皮細胞や赤血球における GLUT1 による細胞内から細胞外へのグルコース放出は低下しているが、細胞外から細胞内への取り込みは正常であるため、3-OMG 取り込み試験では正常となるまれな変異も報告されている [17]

### 5. 鑑別診断 [3,4,15]

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、けいれん重積症、寄生虫症など) との鑑別は難しくない。シャントバルブ穿刺による髄液採取でも髄液糖が低値となることがある。家族例では、常染色体優性遺伝形式のてんかんに関与する他の遺伝子異常症も考

慮される。非てんかん性発作はチャネロパチーの主症状でもあるので鑑別が必要である。呼吸鎖異常症、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症、メープルシロップ尿症のような中間代謝異常症ではてんかん発作または発作性運動異常症が絶食により起こりえる。全国実態調査では、確定診断前に、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と診断されていた。

### 6. 診断基準 [3,4,6]

GLUT1 欠損症を疑う臨床症状、および診断への手がかりを図2に示す。

#### 疑診

(1) 乳児期発症の初発症状「2 主要症状および臨床所見の」を参照」

(2) 認知機能障害、後天性小頭症「2 主要症状および臨床所見の」-(1)を参照」

(3) (複合的) 運動異常症「2 主要症状および臨床所見の」-(2)を参照」

(4) てんかん発作 (特に、早期発症全般てんかん)「2 主要症状および臨床所見の」-(1)を参照」

(5) 非てんかん性発作 (特に、発作性労作誘発性ジスキネジア)「2 主要症状および臨床所見の」-(2)を参照」

(6) 症状が空腹、疲労で増悪し、糖質摂取、休息で改善

(7) 慢性神経症状の程度が変動

(8) 脳波異常が食事やグルコース静注で改善

(9) KD 療法による症状の改善

(10) (1)～(5)の症状や(6)～(9)の特徴を認める家族の存在

(1)～(5)のうち1つ以上の症状、および(6)～(10)のうち1つ以上の特徴や家族歴があれば、疑診例とする。

#### 確定診断 (図3)

(1) (低血糖の不在下で) 髄液糖低値、および髄液乳酸低～正常値「3 参考となる検査所見の」を参照」

(2) 病因となる *SLC2A1* 遺伝子変異の同定「4 診断の根拠となる特殊検査の」を参照」

(3) 赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み能の低下「4 診断の根拠となる特殊検査の」を参照」

疑診例に対し、(1)～(3)のうち1つ以上を認める時、確定診断とする。

## 治療と管理

### 1. 急性期の治療

本症においては、てんかん発作および非てんかん性発作が急性期症状となる。けいれん発作が5分以上持続すれば抗けいれん薬治療を行う。KD療法中で低血糖が原因であれば通常の低血糖の対応を行う。理論的に GLUT1 機能を抑制するジアゼパム、フェノバルビタールの使用については利益が上回る場合には慎重投与でもよい(推奨度; D)。非てんかん性発作(てんかん発作との区別が難しい場合もある)に対しては、意識消失を伴わない場合、安静、KD療法中ならチーズなどのケトン体産生に有利な食材の補食、睡眠で改善を待つ(推奨度; C)[4]

### 2. 慢性期の管理

#### 対症療法[4,8]

#### (1) 自己管理(推奨度; B)

増悪因子となる、空腹(特に早朝空腹時)、運動、体温上昇(発熱、暑い日、入浴)、疲労を回避する。理論的に GLUT1 の機能を抑制する飲食物(エタノール、カフェイン)は避けておいた方がよい。

#### (2) 薬物治療

てんかん発作は抗てんかん薬に対して治療抵抗性である。発作型によって抗てんかん薬を選択することになるが(推奨度; B)、炭酸脱水酵素阻害剤であるアセタゾラミドやゾニサミドが有効との報告もある(推奨度; C)。アセタゾラミドは発作性運動異常症を治療する上での選択肢ともなる。一方、アセタゾラミド、ゾニサミド、トピラメートは炭酸脱水酵素を阻害し、代謝性アシドーシスを増強することで腎結石の原因にもなりうることからその使用は慎重にすべきとの意見もある(推奨度; D)。理論的に GLUT1 の機能を抑制する薬物(フェノバルビタール、抱水クロラル、ジアゼパム、バルプロ酸、テオフィリンおよび三環系抗うつ薬)の使用については利益が上回る場合には慎重投与でもよい(推奨度; D)。実際、ベンゾジアゼピン系やバルプロ酸で発作が制御されていることもある。

### (3) 理学療法

基本のおよび応用的動作能力の改善、維持を目的に行う。

#### 食事療法[3-5, 8-12](推奨度; B)

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 KD 療法は GLUT1 欠損症における標準治療である。てんかん発作やその他の発作性症状、空腹時の一過性の増悪に著効し、発作間欠期の運動異常症の緩徐な改善とともに、認知機能、注意力、覚醒度の向上も期待される。GLUT1 欠損症が疑われたならばできるかぎり早期に開始し、そして効果があれば成人期まで維持されるべきである(図3)[3,4,10]

本症は、KD 療法の調製粉乳であるケトンフォーミュラ(明治 817-B)の適応疾患であり、乳児早期からの治療も可能である。どの KD を導入するかは、年齢、病状、患者・家族のコンプライアンスも考慮して選択する。導入時に絶食は必要とせず、外来でも治療を開始することはできるが、栄養士を含む連携チームによる周知なモニタリングを必要とする。果物、野菜、穀物などが制限されるため、ビタミン・ミネラル・食物繊維が不足する。必要に応じて、欠乏しやすい水溶性ビタミン、L-カルニチン、ミネラルを内服薬で補充する(推奨度; B)。

その他の治療[3,4,18](エビデンスレベル; II)

食用油トリヘプタノインは、GLUT1 欠損症の有望な治療法としての初期報告にもかかわらず、発作症状に対するランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験では有効性を示せなかった[ClinicalTrials.gov: NCT02960217]

#### 治療の展望[19]

最近、GLUT1 欠損症モデルマウスに対し、アデノ随伴ウイルスベクターを用いてヒト *SLC2A1* 遺伝子を導入した結果、運動機能と髄液糖低値の改善がえられたという研究成果も報告されており、今後の臨床応用が期待される。

#### 「シックデイ」の対応

食欲不振時、発熱時、疲労時に症状が増悪する可能性があるが、他の先天代謝異常症にみられる緊急性を要する重篤な急性増悪はない。内服薬については、KD 療法中であることと、シロップ薬や糖質を含む粉薬は投与禁止であることを記載する。錠剤やカプセルを用いるが、粉碎や脱カプセルが必要な時には乳糖などの賦形

剤も投与禁止と記載する。同様に、輸液を要する場合にはグルコースを含まない製剤で補液するが、低血糖時や経口摂取不良が長期化する時、さらには災害時に KD を用意できない時も、グルコース入りの輸液治療を含めて一時的な KD の中断はやむを得ない。運動異常症の増悪は補食や安静で様子を見る。てんかん発作については状況によって入院での薬剤治療を検討する。

## フォローアップ指針

### 1. 一般的評価と栄養学的評価 [ 4,11,12,20 ]

KD 療法が適正に行われているか、治療による副作用がないかを評価する。KD 療法の合併症として、嘔気/嘔吐・下痢・便秘などの胃腸症状、易感染性、高脂血症、高尿酸血症のモニターが必要となる。初期には、脱水、低血糖、電解質異常、維持期には、成長障害、腎結石、骨密度低下、まれに、肝機能障害、急性膵炎、心筋症の出現に注意する。

#### ●受診間隔

～ は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば 2～3 か月に 1 回、  
、 は年に 1～2 回、  
は必要時に受診

身長、体重測定による成長・栄養学的評価

血液検査；空腹時の血中脂質プロファイル、血糖、尿酸、電解質、微量元素、カルニチン分画、臓器障害逸脱酵素、ケトン体分画を測定する。血中 3-hydroxybutyrate 濃度は 2.0mM 以上を目安とする。

尿検査：尿ケトン体定性では 2～3+ 以上を目安とすればよいが、血中ケトン体値が低くても陽性となる場合がある。家庭でも 1 日 1 回定時（起床時）や体調不良時に確認してもらうとよい。ケトン体が十分に出ていなければ食事内容の見直しや、食材に実は糖質が多く含まれていないかの確認が必要である。尿カルシウム/クレアチニン比が 0.2 以上（7 歳以上）の場合は高カルシウム尿症である。

便秘、下痢、高尿酸血症、高カルシウム尿症・腎結石に対し、水分摂取量や食事内容の見直し、必要に応じて内服療法を行う。

骨密度低下は、骨関連酵素プロファイル、骨代謝ホルモンや骨密度の測定で評価し、カルシウムとビタミン D の補充で予防できる。

腹部エコーで尿路結石の有無を確認する。

栄養相談:メニューなどの助言を得る。

### 2. 神経学的評価

加齢に伴う病状の変化を経過観察し、治療の効果を判定する。

#### ●受診間隔

～ 治療開始時は月に 2 回以上、安定期は 2～3 か月に 1 回受診。

病歴聴取、神経学的診察を行う。

血液・尿検査；抗てんかん薬療法が行われている場合、血中濃度や副作用をチェックする目的で行う。

脳波検査；発作型や、非てんかん性発作であるか、発作時脳波で鑑別する。発作間欠期脳波では、てんかんの活動性や治療効果を評価する。安定期には年に 1-2 回行う。

発達評価：治療効果の評価を 1 年ごとに行う。就学前や書類作成時にも必要となる。

リハビリ；身体機能障害の状態を評価し、発達の促進、日常生活動作能力の向上、生活の質（QOL）の改善を目的に、訓練や装具・車椅子作成などを適時行う。

### 3. 遺伝カウンセリング

本疾患は常染色体優性遺伝形式で遺伝する疾患であるが、まれに常染色体劣性遺伝やモザイク変異による家族例も報告されている [ 21,22 ]。患者のおよそ 10% は、同一家系内で複数の患者が発症している家族例である [23]。親が体細胞モザイク変異を有する場合には、変異アレルを有する細胞の割合が低いと症状は軽症化する。また、体細胞には変異がなく、精子や卵子の前駆細胞である生殖細胞にのみ変異を持つ場合には、親は無症状である。遺伝カウンセリングに際しては、このようなモザイク変異を有する親から子への遺伝の可能性についても留意する必要がある。

#### 軽症例に対する対応

発作性症状が本症の唯一の症状ということもある。特に、発作性労作誘発性ジスキネジアや早期発症全般てんかんの患者では、GLUT1 欠損症を考慮する必要がある。軽微な症状の患者では KD 療法を行わずとも、カフェイン、エタノールの摂取を中止したり、早朝に糖質摂取を行うだけでも、QOL が改善される可能性がある [

14,21,24] 軽症例では、KD 療法を開始後、症状や QOL の改善というメリットが、社会的・経済的・身体的問題を上回らない場合、対症療法のみでよい。ただし、自己防衛的な糖質の過剰摂取は肥満に至ることには注意が必要である。

#### 成人期の課題

古典型 GLUT1 欠損症患者において、てんかんは小児期の重要な所見であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失する [24]。一方、痙性麻痺や運動失調などの運動異常症、発作性労作誘発性ジスキネジアや他の発作性症状が、思春期以降に新たに出現したり、小児期から認めていけば悪化することもある。認知機能は一生を通じて固定しており、知的退行はない。

#### 食事療法の継続

本症のてんかん発作予後は良いため、抗てんかん薬とケトン食療法の中止を思春期後に考慮することもできる [24]。一方、思春期または成人期において発作性運動異常症が悪化または発症した場合、KD 療法を継続、または導入・再導入する。

#### 飲酒

エタノールは GLUT1 機能を抑制し、また、てんかんや運動異常症による歩行障害もあることから避けるべきである。

#### 運動

発作性症状、特に非てんかん性発作は持続運動、疲労を誘因とすることがあり、休息、睡眠、糖質摂取により改善する。

#### 妊娠・出産

本症の妊娠管理に関する報告はない。軽症例での実例はあり、てんかんの重篤度や生活能力で妊娠・出産が現実的であるかを考える必要がある。一般に、生理や妊娠によりてんかん発作が増悪することに留意し、催奇形性を考えての抗てんかん薬の調整も必要である。

#### 医療費の問題

本疾患は、20 歳未満までは小児慢性特定疾病（先天代謝異常 番号 73）成人期は指定難病（番号 248）の医療費助成の対象疾患となっている。てんかんがあれば外来通院医療費に対する自立支援医療の対象ともなる。身体障害者手帳（肢体不自由）療育手帳（知的障害）が交付されると、心身障害者医療費助成や様々な福祉サービスを受けることができ、障害者雇用枠への

応募も可能となる。また、国民年金や厚生年金に加入し障害年金を受け取れる対象ともなる。

#### 参考文献

- [1] Schönfeld P, et al. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33: 1493-1499
- [2] Rinholm JE, et al. Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *J Neurosci* 2011; 31: 538-548.
- [3] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012; 100: 272-277□
- [4] Gras D, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170: 91-99□
- [5] Leen WG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655-670.
- [6] Ito Y, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev* 2015; 37: 780-789□
- [7] Hashimoto N, et al. SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet* 2011; 56: 846-851.
- [8] Kass HR, et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016; 35: 83-87□
- [9] Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 8): 46-49
- [10] Klepper J, et al. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013; 28: 1045-1048
- [11] Fujii T, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev* 2016; 38: 628-637□
- [12] Ito Y, et al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose

transporter type 1 deficiency syndrome. Dev Med Child Neurol 2011; 53: 658-663.

- [13] Larsen J, et al. The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. Epilepsia 2015; 56: e203-208.
- [14] Wang D, et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. Ann Neurol 2005; 57: 111-118
- [15] Pong AW, et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. Epilepsia 2012; 53: 1503-1510
- [16] Pearson TS, et al. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13: 342
- [17] Fujii T, et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. Brain Dev 2007; 29: 92-97.
- [18] Hainque E, et al. Long-term follow-up in an open-label trial of triheptanoin in GLUT1 deficiency syndrome: a sustained dramatic effect. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90: 1291-1293
- [19] Nakamura S, et al. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. Mol Genet Metab Rep. 2017; 10: 67-74
- [20] Kang HC, et al. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. Epilepsia 2004; 45: 1116-1123
- [21] 伊藤康, ほか. 家族性グルコーストランスポーター-1 欠損症候群. 東女医大誌 2013 ; 83 : E9-E13
- [22] Takahashi S, et al. Somatic mosaicism for a SLC2A1 mutation: implications for genetic counseling for GLUT1 deficiency syndrome. Clin Genet 2017; 91: 932-933.
- [23] Hully M, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. Eur J Med Genet 2015; 58: 443-454.
- [24] Leen WG, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. J Neurol

2014 ; 261: 589-599

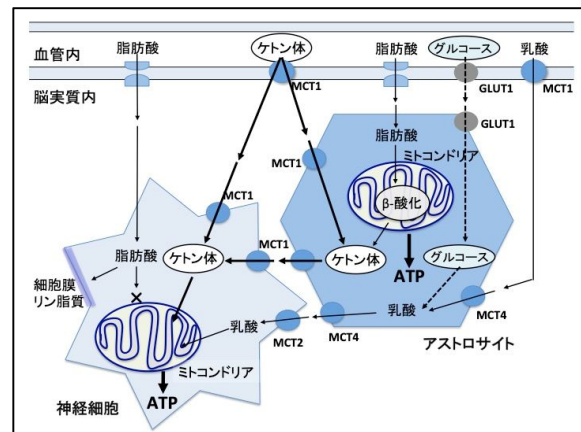


図 1 脳のエネルギー代謝経路 [ 1, 2 ]

脳の神経細胞やグリア細胞の主要なエネルギー源はグルコースで、血中のグルコースは GLUT1 でアストロサイトに取り込まれた後に乳酸に代謝される。乳酸は MCT によって神経細胞に輸送され、ミトコンドリアのクエン酸回路でエネルギー (ATP) が産生される。若年成長期、長期にわたる絶食・飢餓でのグルコースの不足時には、肝臓で産生されたケトン体もエネルギー源として利用することができる。血中のケトン体は MCT1 を介して取り込まれた後、2 分子のアセチル CoA となりミトコンドリアのクエン酸回路で ATP が産生される。

GLUT1 ; グルコーストランスポーター 1 型、  
MCT1、MCT 2、MCT 4 ; モノカルボン酸トランスポーター 1 型、2 型、4 型、  
ATP : アデノシン三リン酸。

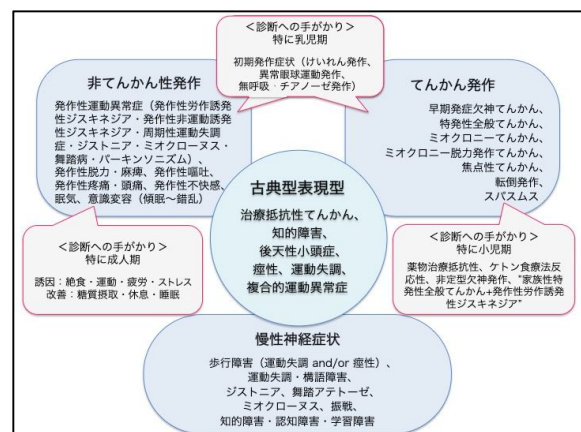


図 2 GLUT1 欠損症の表現型スペクトラムと診断への手がかり [ 4 ]



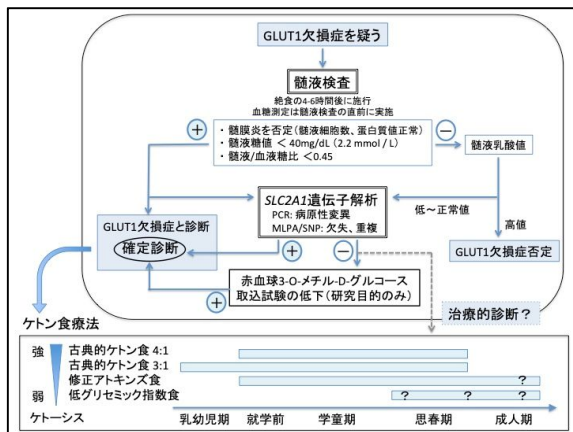


図3 GLUT1欠損症の確定診断と治療のアルゴリズム [ 3,4 ]

GLUT1: glucose transporter type 1、

MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification

PCR: polymerase chain reaction、

SNP: single nucleotide polymorphism

#### D . 考察

わが国で実施された患者実態調査 [ 6 ]、海外の臨床診療基準 [ 3,4 ]、および文献報告に基づき、生涯にわたる診療支援を目指したGLUT1欠損症の診療ガイドラインを作成した。本症の診療に関するエビデンスレベルは、case report、case seriesか、質問紙調査のような分析疫学的研究が中心であり、本症の診療に多く関わっている研究協力者のエキスパートオピニオンも採用した。2011年より継続している「グルコーストランスポーター1欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究」における国内症例の診療情報(2019年3月時点で88名以上集積)の分析が実施できなかったため、将来の診療ガイドラインの改訂時に反映できるようにしたい。

本診療ガイドラインでは、新たに診断基準を考案し、GLUT1欠損症を疑う臨床症状、および診断への手がかりを図2 [ 4 ] に、疑診例に対する確定診断と治療のアルゴリズムを図3 [ 3,4 ] に示した。

長期にわたるKD療法に伴う身体的・精神的・経済的負担に対し、軽症例や、早期診

断による無症状例では治療へのモチベーションが上がらないという問題もある。KD療法の負担を軽減し、治療継続を容易にするサポートが必要とされるとともに、遺伝子治療を含めた新規治療法の実現が期待される。

また、体調不良時や非てんかん性発作出現時には、チーズやケトンフォーミュラなどのケトン体産生に有利な食材を補食することで実際対応されており、その実態も今後調査する必要があると考えた。

#### E . 結論

生涯にわたる診療支援を目指した、国内でのGLUT1欠損症診療ガイドラインを作成した。将来のガイドライン改訂に備えて、新規治療法も含めた、データを集積していく必要がある。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 小国弘量 , 伊藤康 . グルコーストランスポーター1 ( GLUT1 ) 欠損症 . 日本てんかん学会編 : 稀少てんかんの診療指標 . 診断と治療社 ( 東京 ) , p121-133: 2017
- 2) 伊藤康 . [ JaSMIn 通信特別記事 No.16 ] グルコーストランスポーター1欠損症 . JaSMIn 通信特別記事リーフレット . JaSMIn 事務局 ( 東京 ) , p8-12: 2018
- 3) 伊藤康 , 小国弘量 . [ 神経系のトランスポーター -Up to date ] トランスポーターと疾患 てんかん . Clin Neurosci 2018; 36: 710-714.
- 4) Oguni H , Ito Y , Otani Y , Nagata S . Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome ( GLUT1DS ) in Japan. EJPN 2018; 22: 482-487.
- 5) 伊藤康 , 中務秀嗣 . 発症前診断が早期治療・発症予防につながらなかったグルコーストランスポーター1 ( GLUT1 ) 欠損症の家族例 . 特殊ミルク情報 2019; 55: 19-23 .
- 6) 伊藤康 . グルコーストランスポーター1欠損症 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 / 遺伝性白質疾患・知的障

害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編：治療可能な遺伝性神経疾患診断・治療の手引き.診断と治療社 (東京), p110-113: 2020

## 2. 学会発表

- 1) Ito Y. Glut1-deficiency and ketogenic diets: past, presence and future ; Clinical spectrum and genetic mechanism of GLUT1-DS. 6th Global Symposium on Ketogenic Therapies for Neurological Disorders (KETO 2018). 2018.10.07 (Jeju, Korea).
- 2) 橋本泰子, 黒沢彩乃, 伊藤康, 小国弘量, 永田智. 乳児院と連携しグルコーストランスポーター1欠損症患児にケトン食を導入した1例. 第16回日本臨床医療福祉学会. 2018.09.07 (東京).

## 3. その他発表

- 1) 伊藤康. GLUT1欠損症と修正アトキンス食療法. 第1回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー. 2018.02.17 (東京).
- 2) 伊藤康. ケトン食療法の基本と最新. 第2回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー. 2019.02.09 (東京).
- 3) 伊藤康. 日本における GLUT1 欠損症患者の実態 -治療を中心に-. AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム「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」班 (小坂班). 2018.07.28 (東京)
- 4) 伊藤康. GLUT1 欠損症の現状. AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム「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」班 (小坂班). 2018.12.14 (東京)
- 5) 小国弘量. 病気の説明・概要. 藤井達哉 他編：グルコーストランスポーター1欠損症ハンドブック. glut1 異常症患者会 (大阪), p3-5: 2019
- 6) 伊藤康. 治療について. 修正アトキンス食. 藤井達哉 他編：グルコーストランスポーター1欠損症ハンドブック. glut1 異常

症患者会 (大阪), p34: 2019

- 7) 伊藤康. ケトン食療法の最新情報. 第3回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー. 2019.12.07 (東京).
- 8) 中務秀嗣, 伊藤康. GLUT1 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2019. 2019.12.07 (東京)
- 9) 伊藤康. GLUT1 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. 2019年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構 シーズB 橋渡し研究戦略的推進プログラム「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」班 (小坂班). 2019.12.15 (東京)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

## H. その他

教育・啓発事業にかかる実績

GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2019 (テーマ: グルコーストランスポーター1欠損症の遺伝子治療) を開催した。  
日時: 2019年12月7日(土) 10:25 ~ 12:00  
会場: 東京女子医科大学病院 総合外来センター5階 大会議室