

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

Glut1 欠損症における従来の診断基準および診断カテゴリーの問題点抽出と改訂

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 医学部 非常勤講師）

研究要旨

グルコーストランスポーター1 (Glut1) 欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患であり、遺伝性の代謝性脳症として病態を捉えることが重要である。本症は治療法が存在する疾患であるため、早期に発見し治療につなげる上で、診断基準は適切でなければならない。従来の診断基準は、小児神経科医の視点で作成され、小児期に発症し、幅広い表現型スペクトラムの重症端にある古典型 Glut1 欠損症が対象となっており、軽症例や成人期発症例の診断には不適であること、現状では国内での検査が困難である赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験が確定診断項目に入っていることなど数々の問題点があり、見直しの必要があった。誘発・増悪因子や改善因子を伴う非てんかん性発作や慢性神経症状の程度の変動が本症の診断の手がかりとして重要であると考え、診断基準に新たに加えた。国際 Glut1 欠損症研究会の提言による診断基準・診断カテゴリーとも照合したが、国際基準をそのまま用いると、特に診断カテゴリーにおいて矛盾や不正確さのために診断に混乱をきたすと考えた。指定難病の助成対象を Definite および Probable としたため、今回の診断基準の改訂により医療費助成の対象外となる患者が現れるなどの改悪はないと考える。本研究によって、旧診断基準からの改定ポイントを明示しえた。

研究協力者氏名

青天目信（大阪大学大学院医学系研究科小児科講師）
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 教授）
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）
下野九理子（大阪大学大学院連合小児発達学研究科 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）
中務秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）

損症は、代謝異常を基盤とした神経疾患であり、代謝性脳症として病態を捉えることが重要である。てんかん発作の合併以外に空腹や運動によるエネルギー不足が誘因となる一過性の脳機能障害としてのさまざまな発作性症状が出現する。Glut1欠損症では認知障害や運動異常症（運動失調、痙縮、ジストニア、など）などの慢性神経症状、およびてんかん性や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。

Glut1欠損症の診療に携わっている医師の大半は小児神経科医であり、そして、神経内科医である。従来の診断基準は、小児神経科医の視点で作成されており、軽症例や成人期発症例の診断には不適であり、診断の手がかりとして重要な非てんかん性発作の存在や慢

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1 (Glut1) 欠

性神経症状の程度の変動などが反映されておらず、そして、現状では国内での検査が困難である赤血球3-O-メチル-D-グルコース (30MG) 取り込み試験が確定診断項目に入っているなど数々の問題点があり、見直しの必要があった。

本研究は、旧診断基準からの改訂ポイントを解説することも目的である。

B. 研究方法

中村班における診療ガイドライン策定、および難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新の過程で、Glut1欠損症の早期診断から治療につなげる上で支障となると考えられた旧診断基準における不適切、不十分、あるいは現実的ではない問題点を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱っておらず、特に倫理的配慮を必要としない。

C. 研究結果

Glut1欠損症の既存の診断基準として、指定難病 (番号248)、小児慢性特定疾病 (先天代謝異常 番号73) および日本小児神経学会共同研究支援 (No. 11-05) があり、本研究では指定難病で用いられている従来の診断基準 (表1) において、改善すべきであると考えた問題点を抽出・整理し、改訂版を作成した。

(1) Glut1欠損症を疑う症状と臨床検査

- Glut1欠損症の幅広い表現型の重症端にある古典型のみが対象となっている。本症には軽症例もあり、乳児期早期だけでなく成人期にも発症する。
- 難治てんかんとは限らない。
- 初発症状は、発作性異常眼球運動だけでなく、けいれん、無呼吸・チアノーゼ発作などもある。
- 乳児期の筋緊張低下は非特異的所見と考えられる。
- 発達遅滞は乳幼児期に限定される用語であり、認知機能障害が適切である。
- 運動異常症は、痙性麻痺、ジストニアに加えて、運動失調も重要である。また、それ

らの運動異常症が複合して存在することも重要である。

- 誘発・増悪因子や改善因子を伴い、Glut1欠損症の診断の手がかりとして重要な非てんかん性発作の記述がない。
- 血糖値、髄液糖および乳酸値は、「確定診断に必要な検査」の位置づけである。
- 背景脳波の徐波化や頭部画像所見は非特異的所見である。

(2) Glut1欠損症の確定診断に必要な検査

- (低血糖の不在下で) 髄液糖値低下、および髄液乳酸値正常～低下の記載は確定診断のための検査として必要である。
- 赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み能低下の所見も診断には有用ではあるが、手間と時間と費用がかかり、研究レベルでの検査である。現状では国内での確定診断としての検査は困難であり、参考所見とする方がよい。実際、確定診断を目的に本検査を実施できる依頼先の問い合わせが多かった。

(3) 診断のカテゴリー

- 疑い「Possible」、ほぼ確定「Probable」、確定「Definite」の区分を明確にする必要がある。
- 旧診断のカテゴリーでは、症状 (検査所見は含まれず) から疑うとしているが、①神経症状、②代謝異常を示唆する所見 (検査所見含む)、③家族歴の3つを臨床所見として (表2)、その臨床症候から本症を疑う診断アプローチを用い、これを「Possible」の診断カテゴリーとした。
- 「病因となるSLC2A1遺伝子変異の同定」があれば「Definite」であり、「(低血糖の不在下で) 髄液糖値低下、および髄液乳酸値正常～低下」を認めるのみであれば、「Definite」のレベルではなく「Probable」である。SLC45A1遺伝子変異による脳におけるグルコーストランスポーター異常症も報告されており、低髄液糖症だけでGlut1欠損症とは確定診断はできない。
- 診断のカテゴリーでは、診断に必須と誤解されないように、赤血球30MG取込試験の記述は省くべきである。

- ・脳波の所見は、「Definite」のレベルではなく「Possible」のレベルである。
- ・ケトン食治療の導入から1か月以内に全ての症状に著明改善を認めることで「Definite」のレベルとしていたが、他の代謝異常症でも改善する可能性もあり、治療的診断は割愛すべきである。

以上の改善すべき問題点を勘案し、旧診断基準および診断のカテゴリー（表1）を改訂した（表2、3）。Glut1欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患で、A-1「神経症状」は神経疾患としての特徴的所見であり、A-2「代謝異常を示唆する所見」およびA-3「家族歴」は遺伝性代謝性疾患としての特徴的所見である。初発症状、運動異常症、非てんかん発作の詳細や髄液糖・乳酸値の基準は備考欄に記載することとした。

D. 考察

国際Glut1欠損症研究会の提言（2020年）におけるGlut1欠損症診断のために必要なコンセンサス勧告では「特徴的な臨床症状」、「明確な低髄液糖症」、「フローサイトメトリーによる病原性*SLC2A1*変種血球の判定」の3つの重要な診断基準に基づいて作成された診断法が、診断に有用であると報告されている（表4-A）。本邦においてもNakamuraらによりフローサイトメトリーは非侵襲的かつ簡便なスクリーニング法として有用であると2023年1月に発表されたが〔1〕、現時点では研究レベルの検査であるため、今回の診断基準に含めることはできなかった。

今回の本邦における改訂診断カテゴリー（表3）を国際Glut1欠損症研究会の診断基準・診断カテゴリー（表4-A）にあてはめて相違点を照合してみた（表4-B）。

※1の診断カテゴリーは、特徴的な臨床所見と低髄液糖症があるのに病因遺伝子変異の同定がない場合であり、GLUT1蛋白の合成の過程での異常も否定できないため、再検でも低髄液糖症を認めれば機能異常があると考えて「Probable」の扱いとし、治療の機会を失わないようにすべきだと考える。

※2の診断カテゴリーは、軽症例では低髄液糖症を伴わないことも知られているので、病

因遺伝子変異の同定があるのであれば「Definite」でよい。

※3:特徴的な臨床所見があるのに低髄液糖症および病因遺伝子変異の同定がない場合には、本邦における診断カテゴリーでは、否定「Negative」ではなく、GLUT1蛋白の合成の過程での異常も否定できないことより「Possible」が妥当と考える。

※4~6の診断カテゴリーは、特徴的な臨床所見もないのに、確定診断のための検査を行うことになっており、発端者を契機に発症前診断が行われた場合しか当てはまらない。この診断カテゴリーは例外的と考えられるが、病因遺伝子変異の同定があれば（※4と※6）「Definite」、病因遺伝子変異の同定なければ（※5と※7）「Negative」と判断するのが妥当と考える。

E. 結論

治療法が存在する疾患では、早期発見から早期治療につなげなければならず、診断基準は特に重要である。従来の診断基準は、小児期に発症し、幅広い表現型スペクトラムの重症端にある古典型Glut1欠損症のみが対象となっていたなど数々の問題点があったため、改善する必要があった。また、国際Glut1欠損症研究会の提言による診断基準・診断カテゴリーをそのまま用いると、矛盾や不正確さのために診断に混乱をきたすとも考えた。指定難病の助成対象を「Definite」と「Probable」としたため、今回の診断基準の改訂により医療費助成の対象外となる患者が現れることはないと考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *MGM reports* 2023; 34: 1-7.

2. 学会発表

- 1) 伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量. Glut1 欠損症において認識が十分でない

- 非てんかん性発作についての研究. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022. 06. 03 (脳と発達 54・S247・2022)
- 2) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for glucose transporter 1 deficiency syndrome (Glut1DS). 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022. 06. 02 (脳と発達 54・S389・2022)
- 3) 小坂仁, 中村幸恵, 伊藤康, 神保恵理子, 中嶋剛, 村松慎一, 山形崇倫. グルコーストランスポーター 1 欠損症の遺伝子治療. 第 5 回 JMU-CGTR シンポジウム 2023, 栃木, 2023. 02. 10.
3. その他発表
- 1) 伊藤康. 脳性麻痺と診断されているかもしれない治療可能な先天代謝異常症. JaSMIn 通信特別記事 No. 67 (2022. 09. 05)

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

表 1 指定難病における Glut1 欠損症の旧診断基準と診断カテゴリー

<診断基準 (改訂前)>

(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、痙攣性麻痺、ジストニア → 慢性神経症状
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血糖値：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 C T・M R I 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

- ① SLC2A1 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-メチル-D-グルコース取り込み試験：低下（正常の 60% 以下）を認める。

<診断のカテゴリー (改訂前)>

症状から疑い、

- ① SLC2A1 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-メチル-D-グルコース取り込み試験：低下（正常の 60% 以下）を認める。
 - ③ ①、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 か月以内に全ての症状に著明改善を認める。
- を認めたものを Definite とする。

表2 Glut1欠損症の診断基準（改訂版）

| | |
|---|----------------------|
| A. 臨床所見 | |
| A-1 神経症状 | ・・・神経疾患としての特徴的所見 |
| ① 乳児期発症の初発症状（※1）、② 認知機能障害、後天性小頭症、③（複合的）運動異常症（※2）、④ てんかん発作、⑤ 非てんかん性発作（※3） | |
| A-2 代謝異常を示唆する所見 | ・・・遺伝性代謝性疾患としての特徴的所見 |
| ⑥ 症状が空腹、運動、疲労・睡眠不足で増悪し、食事（ケトン食療法前なら糖質摂取）、安静、休息・睡眠で改善、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 ケトン食療法による症状の改善 | |
| A-3 家族歴 | ・・・遺伝性代謝性疾患としての特徴的所見 |
| ⑩ A-1又はA-2を呈する血縁者の存在 | |
| B. 確定診断の検査 | |
| ① 病因となるSLC2A1遺伝子変異の同定、②（低血糖の不在下で）髄液糖値低下（※4）、及び髄液乳酸値正常～低下（※5）、③赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下（※6） | |
| ※1 [けいれん発作、異常眼球運動発作、無呼吸・チアノーゼ発作] ※2 [運動失調、痙縮、ジストニア、ミオクローヌスなど、さまざまな組み合わせも含まれる] ※3 [発作性の運動異常症、脱力・運動麻痺、疼痛（頭痛など）、嘔吐、眠気など] ※4 [髄液糖値は40mg/dL (2.2 nmol/L) 未満、髄液糖/血糖比は0.45未満] ※5 [髄液乳酸値は正常上限16mg/dL (1.8 mmol/L) 未満] ※6 [赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下の所見も診断には有用ではあるが、現状では国内での検査は困難であり、参考所見とする] | |

表3 Glut1欠損症の診断カテゴリー（改訂版）

| |
|---------------------------------------|
| Definite(確定): (1)及び(2)を満たすとき |
| (1) A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める |
| (2) Bの①を認める |
| Probable(ほぼ確定): (1)及び(2)を満たすとき |
| (1) A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める |
| (2) Bの②を認める |
| Possible(疑い): |
| A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める |

表4 診断カテゴリーの国際コンセンサス勧告（A）と本邦改訂版（B）の比較・照合

A. 国際Glut1欠損症研究会の診断基準とカテゴリー

| | | | | |
|-------|----|----------|----------|------------|
| | | 特徴的な臨床所見 | | |
| | | あり | なし | |
| 低髄液糖症 | あり | Definite | Probable | あり |
| | あり | Probable | Possible | なし |
| | なし | Possible | Possible | あり |
| | なし | Negative | Negative | なし |
| | | | | 病因遺伝子変異の同定 |

B. 本邦の改訂診断カテゴリー

| | | | | |
|-------|----|-------------|----|------------|
| | | 特徴的な臨床所見 | | |
| | | あり | なし | |
| 低髄液糖症 | あり | Definite | ※4 | あり |
| | あり | Probable ※1 | ※5 | なし |
| | なし | Definite ※2 | ※6 | あり |
| | なし | Possible ※3 | ※7 | なし |
| | | | | 病因遺伝子変異の同定 |