

## 診療ガイドライン

### 疾患名：ガラクトース血症

乳糖は乳製品に含まれる主要な糖であり新生児期、乳児期の主要なエネルギー源である。乳糖は小腸上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によってガラクトースとグルコースに分解、吸収され門脈を經由して肝臓へ取り込まれ代謝される。この代謝経路ではガラクトースはガラクトキナーゼ（GALKまたはGK）によりガラクトース-1-リン酸となったのち、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALTまたはUT）の触媒で、UDP-グルコースとの転移反応によりUDP-ガラクトースとグルコース-1-リン酸へと代謝される。これにより生成したUDPガラクトースはUDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GALEまたはEP）によりUDP-グルコースへと変換される（図1）<sup>1)</sup>。ガラクトース血症はこれら代謝経路の先天的な欠損または活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患で、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）欠損症：I型、ガラクトキナーゼ（GALK）欠損症：II型、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GALE）欠損症：III型に分類される。

#### （1）臨床症状

##### ① ガラクトース血症I型：GALT欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約1/90万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良、採血後の止血困難などがみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害（黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など）をきたし、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。乳糖除去を行わなければ致死的疾患である<sup>1)</sup>。

#### 慢性期合併症

早期診断され治療開始されても慢性期に合併症を認めることがあり注意を要する。

#### 神経精神症状

食事療法に問題がないにもかかわらず、年齢が長じるにしたがって知能障害が徐々に進む症例報告もあるが、一方で有意な低下は認めなかったという報告もあり、一定の見解は明確でなく、個々の症例において注意深い観察が必要である。

言語障害や知覚障害の頻度が高いという報告もある<sup>2-5)</sup>。

#### 神経合併症

新生児期からの治療にもかかわらず、筋緊張低下、振戦、拮抗運動反復不全、失調性歩行などの神経症状を呈する症例が報告されている。これらの症例では、CT、MRI上、白質異常、脳室拡大、脳萎縮、脳幹病変などが認められることがある<sup>2-4)</sup>。

#### 卵巣機能不全

新生児期からの治療に関わらず80~90%の女児で卵巣機能不全が認められる。原発性または2次性無月経、月経過少で発見されることが多いが、幼、小児期からFSHの異常上昇が認められることもあり、早期から卵巣機能異常が発現していることが考えられている<sup>6)、7)</sup>。

#### ② ガラクトース血症 II 型：GALK欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約1/100万。白内障が唯一の症状とされている。体内で過剰となったガラクトースがガラクトールへ変換され、角膜混濁を生じる。乳児期早期から乳糖制限が開始されれば白内障は可逆的であるが、数か月以上経過したのちでは白内障は不可逆的となるため早期治療が望まれる<sup>1)</sup>。

#### ③ ガラクトース血症 III 型：GALE欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は1/7万~16万。酵素欠損が赤血球や白血球に限られる末梢型と、肝臓を含む他の組織に及ぶ全身型に分類される。全身型はI型と同様の症状を示すが非常にまれで、日本人症例は報告されていない<sup>8)</sup>。末梢型の場合は特に症状を呈さず治療は不要とされている。

### (2) 一般検査所見

#### ① ガラクトース血症 I 型

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

#### ② ガラクトース血症 II 型、III 型

一般検査では特に異常は認めない。

### (3) 診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ポイトラー法によりGALT活性が、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。

#### ① ガラクトース血症 I 型：GALT欠損症

ポイトラー法で蛍光を認めず、酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸は高値となり、ともに40~50mg/dl以上となることが多い。

#### ② ガラクトース血症 II 型：GALK欠損症

ポイトラー法は正常。血中ガラクトース値は 20mg/dl 以上と高値になるが、ガラクトース-1-リン酸はほとんど検出されない<sup>9)</sup>。

### ③ ガラクトース血症 III 型：GAL E 欠損症

II 型と同様ポイトラー法は正常だが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸ともに上昇を認める。

※ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定は保険適応となる外注検査法などは存在せず、各自治体での新生児マススクリーニング検査施設による測定に頼らざるを得ない。このため自治体によって測定法やカットオフ値が異なっているのが実情である。本項では酵素法による測定値を用いる。酵素法による測定では総ガラクトースの値も記載されるが、これはアルカリフォスファターゼ（ALP）による脱リン酸反応を行った後にガラクトース値を測定したもので、ガラクトース-1-リン酸値を算出するための便宜的なものである。ガラクトース値プラスガラクトース-1-リン酸値が総ガラクトース値とはならないので注意が必要である。

各病型とも遺伝子解析は一般的には行われていない。

## （４）鑑別診断

### ① 胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

### ② 門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、胆汁うっ滞や肝機能障害は原則として認めない。空腹時採血ではガラクトース、ガラクトース-1-リン酸、胆汁酸ともはっきりとした異常を来さないことがあり、採血のタイミングも含めた評価が必要である。また、アンモニア値の高値も認めることがあり、高値が持続する場合はモニラックの投与などを検討する。シャント血管の自然閉鎖は生後 1 年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影 CT などで異常血管を検索する<sup>10)</sup>。

### ③ シトリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

### ④ Fanconi-Bickel 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

### ⑤ グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症

ポイトラー法はGALTにG6PDなど3種類の酵素反応を連続させてNADPHを生じ

させ、これが発する蛍光を利用する検査であるためG6PD欠損症はポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

## (5) 診断基準

### ① ガラクトース血症Ⅰ型：GALT欠損症

ポイトラー法で活性低下を認め、かつガラクトース-1-リン酸の異常高値を認めるもの。Duartéガラクトース血症と呼ばれる、高頻度多型アレルを有する軽症型症例も新生児マススクリーニングによって発見されることがある。

### ② ガラクトース血症Ⅱ型：GALK欠損症

ポイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸を検出しないもの。

### ③ ガラクトース血症Ⅲ型：GALE欠損症

酵素活性測定によってGALE活性低下を認めるもの。

酵素活性測定は、コンサルタント医などに相談すること。

## (6) 治療

### ① ガラクトース血症Ⅰ型

食事療法によるガラクトース制限（推奨度：B）

ポイトラー法によるGALTの酵素活性低下と、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸高値が確認されたと同時に（精査受診を待たず）ガラクトース制限を開始する。新生児期、乳児期であれば大豆乳か乳糖除去ミルクを使用し、離乳期以降では乳製品、乳糖の除去を行う。発酵食品やスイカ、トマトなど一部の野菜なども比較的多くのガラクトースを含むので注意が必要である。この制限は生涯を通じて必要である。凝固異常、肝障害などを来している症例には対症療法を行うが、ガラクトース除去によりこれらの症状も改善する<sup>11)</sup>。

### ② ガラクトース血症Ⅱ型

白内障予防のため、Ⅰ型に準じたガラクトース制限を行う。（推奨度：B）

### ③ ガラクトース血症Ⅲ型

本邦でのこれまでの報告はすべて末梢型であり、これであれば治療は不要である。稀な全身型ではⅠ型と同様の症状を呈するため早期からの乳糖除去が必要であり、その他症状に応じて対症療法を行う。（推奨度：B）

Gal-1-P：20 mg/dl 以上が精査時以降も継続する場合は念のため全身型を考慮し乳糖除去を行い、Gal-1-Pの低下やその他全身症状の有無を確認する。この場合は生後6か月以降に乳

糖摂取を再開して Gal-1-P の上昇が無いことを確認する。(推奨度：C)

いずれの型でも精検時ガラクトース高値 (10mg/dl 以上) であれば、白内障予防のため乳糖制限を開始し、定期的な眼科受診を勧める。(推奨度：C)

(7) マスクリーニング陽性例の対応 新生児マスクリーニング陽性例のうち、ガラクトース血症 I、II 型は非常に稀で、III 型は治療を要せず、門脈体循環シャントを主体とした他疾患の鑑別が重要である。このためマスクリーニング陽性例に対してはこれを踏まえた対応を要する。

① 精査時採血

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値を再検するとともに、総ビリルビン、直接ビリルビン、総胆汁酸の測定を行う。空腹時では異常値を示さない場合もあるため、必ず哺乳後 1~2 時間で採血する。

A) 胆汁うっ滞所見ありの場合

総胆汁酸の上昇とともに総ビリルビン、直接ビリルビンの上昇を認める場合は血中アミノ酸分析によりシトリン欠損症の可能性を考慮しつつ胆汁うっ滞の原因検索を行う

B) 胆汁うっ滞所見なしの場合

総ビリルビン、直接ビリルビンの上昇を認めず、総胆汁酸の高値 (>30  $\mu\text{mol/l}$ ) を認める場合は、門脈体循環シャントを考慮しフォローを行う。

② 門脈体循環シャントのフォロー

総胆汁酸値が 40  $\mu\text{mol/L}$  以上継続する場合は腹部超音波検査を行い肝内シャント、血管腫の有無を確認する。肝外シャントなど検出できない場合もあり、異常所見が無くても疾患を否定するものではない。1 回/月の哺乳後採血で総胆汁酸値をフォローし、総胆汁酸、アンモニア値の上昇が認められれば生後 10 か月以降で造影 CT 等を検討する。20  $\mu\text{mol/L}$  以下が 2 回以上継続した場合はフォロー終了とする。軽度上昇が持続する場合は 1 歳 6 か月をめぐりに造影 CT などを考慮する。

胆汁酸：100  $\mu\text{mol/L}$  以上が持続する場合は門脈欠損症等重度の門脈体循環シャントが疑われるため、脳症の評価(頭部 MRI 等)、肺高血圧の評価(心エコー等)を行う。

③ 治療

A) モニラック投与

アンモニア値→生後 1 か月まで：180  $\mu\text{g/dl}$  以上、それ以降：100  $\mu\text{g/dl}$  以上が継続する場合はモニラックの投与を行う

B) ガラクトース制限

他のガラクトース血症に準じ、経過中、ガラクトース：10mg/dl、あるいはガラクト

ース-1-リン酸：20 mg/dl 以上となる場合は乳糖制限を導入する。

C) 異常血管閉塞術

異常血管等が1歳以上も持続する場合は侵襲的介入を考慮し、小児外科医へコンサルトとする。

(8) 確定診断後のフォローアップ指針

① ガラクトース血症1型

食事療法：診断後ただちに乳糖制限を開始し、食事療法は生涯続ける。1歳までは月1回の採血で、学童期までは2~4か月ごと、それ以降も定期的に血液検査を行い、Gal-1-Pが上昇しないことを確認（濾紙血で5mg/dl以下）しながら食事療法を継続する。（推奨度：B）

乳糖が内服薬の賦形剤として薬剤師の判断で用いられることがあり、処方箋に乳糖禁の記載をするなどの注意が必要である。

白内障：年1回は眼科受診を行い、白内障の発現が無いことを確認する。（推奨度：B）

精神発達：成長に伴い言語障害やIQ低下などを来す症例があるため、幼児期以降は発達検査等を定期的に行い評価する。（推奨度：B）

神経症状：筋緊張低下、振戦、拮抗運動反復不全、失調性歩行など神経症状発現に注意し、必要時には頭部画像診断も考慮する。（推奨度：B）

性腺機能不全：女児では高頻度に認める合併症であり、10歳頃より定期的に内分泌学的検索を行うことが必要である。内分泌専門医による定期フォローが望ましい。男児の性腺機能はほぼ正常である。（推奨度：B）

妊娠、出産：これまでのところ妊娠、出産にあたり、母体、児に悪影響が及ぶという方向はなされていないが長期フォローの報告はなく、長期の影響に関しては今後の検討が待たれる。

保因者疑いまたは軽症患者のフォローアップ：ポイトラー法にて微弱反応など、活性の低下が疑われる症例では、6か月までは月1回、それ以降は年数回程度の定期受診により、Gal-1-Pの上昇を来さないこと、肝障害などの臨床症状を示さないことを確認する。2歳まで異常を認めなければフォロー終了とする。（推奨度：C）

② ガラクトース血II型

食事療法：1型に準じる。定期採血でガラクトースの上昇が無いことを確認する（Gal：5mg/dl以下）。（推奨度：B）

白内障：年1回は眼科受診を行い、白内障の発現が無いことを確認する。（推奨度：B）

成人期以降も白内障の発現に注意するとともに、両親はヘテロ保因者となるため若年型白内障の発症に注意すること。（推奨度：C）

③ ガラクトース血III型

生後2年まで経過観察し、普通食でも Gal-1-P の上昇が無いことが確認できればフォロー終了とする。(推奨度：B)

## (9) 文献

- 1) JB Holton, JH Walter and LA Tyfield, Galactosemia, In: The metabolic & molecular bases of inherited disease (ed by Scriver CR et al), p 1807-1820, McGraw-Hill, New York, 2001
- 2) DD Waggoner, NRM Buist and GN Donnell, Long-term prognosis in galactosemia: Result of a survey of 350 cases. J. Inher. Metab. Dis. 13:802-818, 1990
- 3) S Schweitzer, Y Shin et. al., Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. Eur. J. Pediatr. 152: 36-43, 1993
- 4) FR Manis, LB Cohn et. al., A longitudinal study of cognitive functioning in patients with classical galactosaemia, including a cohort treated with oral uridine. J Inher Metab Dis, 20:549-555, 1997
- 5) FR Kaufman, C McBride-Chang et al, Cognitive functioning, neurologic status and brain imaging in classical galactosemia. Eur. J. Pediatr. 154 [Suppl2]:S2-S5, 1995
- 6) JL Fridovich-Keil, CS Gubbels, et. al., Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. J Inher Metab Dis, 34:357-366, 2011
- 7) CS Gubbels, JA Land. et al., Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: role of FSH dysfunction and timing of the lesion. J Inher Metab Dis, 36:29-34, 2013
- 8) 岡野善行 UDP ガラクトース - 4-エピメラーゼ欠損症 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 19 先天代謝異常症候群(第2版)上(2012)29-31
- 9) 岡野善行 ガラクトキナーゼ欠損症 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 19 先天代謝異常症候群(第2版)上(2012)26-28

10) 但馬剛、西村裕、佐倉伸夫、先天性門脈—体循環シャントによる高ガラクトース血症、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 19 先天代謝異常症候群(第2版)上(2012)31-39

11) 岡野善行 ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 19 先天代謝異常症候群(第2版)上(2012)20-25

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 伊藤哲哉

委員長 深尾敏幸

2014年12月12日版

図:ガラクトース代謝経路

