

中村班ガイドライン作成 WG 課題記載用フォーマット

疾患名：ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GAL T）欠損症

担当者：伊藤哲哉

疾患概要

病態

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GAL T）欠損症はガラクトース血症 I 型とも呼ばれ、母乳やミルク由来のガラクトースの代謝が障害される疾患である。ガラクトースおよびガラクトース - 1 - リン酸の蓄積により消化器症状、低血糖、尿細管障害、白内障、肝機能障害などを呈し、早急に乳糖除去を行わなければ致死的である。GAL T 遺伝子の病的バリエーションを原因とする常染色体劣性遺伝疾患である。

代謝経路

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（GAL K）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（GAL T）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（GAL E）によりUDP-グルコースへと変換される(図)。GAL T欠損症はGAL T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¹⁾。

疫学

日本での発生頻度は約 1/90 万²⁾

診断の基準

1. 臨床病型

先天性高ガラクトース血症の病型として本疾患をⅠ型、GALK 欠損症をⅡ型、GALE 欠損症をⅢ型と分類する。

2. 主要症状および臨床所見

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命的疾患である¹⁾。

3. 参考となる検査所見

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。

4. 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、ろ紙血を用いて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、またポイトラー法によりGALT活性測定が行われる。GALT 欠損症ではポイトラー法で蛍光発色を認めず、酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量はともに 40mg/dl 以上と高値になることが多い³⁾。

※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。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 + 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。

5. 鑑別診断

① ガラクトース血症Ⅱ型：GALK欠損症

常染色体劣性遺伝疾患で、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、水晶体混濁を生じる。乳児期早期から乳糖制限（ガラクトース除去）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⁴⁾。

② ガラクトース血症 III 型：G A L E 欠損症

常染色体劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は 1/7 万～16 万²⁾。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。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。血中ガラクトース値は軽度の増加までにとどまり、ガラクトース-1-リン酸が優位に上昇する⁵⁾。

③ 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。

④ 門脈体循環シャント 別項参照

⑤ シトルリン欠損症

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。

⑥ 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。

⑦ グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G 6 P D) 欠損症

ポイトラー法は G A L T に G 6 P D など 3 種類の酵素反応を連続させて N A D P H 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 G 6 P D 欠損症はポイトラー法では異常を認めるが、酵素法でガラクトース、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、ろ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。

6. 診断基準

確定診断

ろ紙血を用いた測定で、ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸

の異常高値を認め、かつポイトラー法で活性低下（蛍光発色の低下、消失）を認めるもの。

新生児マススクリーニングで疑われた場合

1. 診断確定までの対応

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の異常高値を認め、かつポイトラー法で活性低下を認めた場合は精査を待たず直ちに乳糖制限（ガラクトース除去）を開始する。ポイトラー法が正常な場合は他病型、他疾患の鑑別のため、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。門脈体循環シャントなどの場合、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⁶⁾。

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、総胆汁酸値の上昇(>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. 診断確定後の治療

食事療法：診断後ただちに乳糖制限（ガラクトース除去）を開始し、食事療法は生涯続ける。1歳までは3~4か月に1回、生後1歳以降、各症例での食事内容が確立するまでは半年~1年に1回の採血でガラクトース-1-リン酸が上昇しないことを確認（濾紙血で5mg/dl以下）する。（推奨度：B）

急性発作で発症した場合の診療

急性期の治療方針

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)乳糖制限（ガラクトース除去）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。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。

慢性期の管理⁷⁾

1. 食事療法

乳製品、乳糖の除去を行う。果物、野菜、豆類、非発酵の大豆食品、熟成したチーズ（ガラクトース含量 $<25\text{mg}/100\text{g}$ ）、食品添加物のカゼインナトリウム、カゼインカルシウムについては量、種類についても制限しない。発酵大豆食品には多量のガラクトースが含まれるが、通常の調理で少量用いる程度なら許容される。（推奨度：B）

フォローアップ指針⁷⁾

1. 一般的評価と栄養学的評価

食事療法：診断後ただちに乳糖制限（ガラクトース除去）を開始し、食事療法は生涯続ける。1歳までは3～4か月に1回、生後1歳以降、個々の食事内容が確立するまでは半年～1年に1回の採血でガラクトース-1-リン酸が上昇しないことを確認（濾紙血で $5\text{mg}/\text{dl}$ 以下）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。

2. 神経学的評価

2～3歳時から筋緊張低下、振戦、失調性歩行など神経症状発現の有無を確認する。成人例では年1回、小児例では半年に1回の診察で神経症状発現をチェックする。けいれんやけいれん様症状があった場合の脳波検査は推奨されるが、ルチーンの脳神経系画像検査は推奨しない。神経症状をきたした場合の画像検査はこの限りでない。（推奨度：C）

3. その他

①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：C）
発達遅滞のスクリーニング検査は生後7～12か月、2歳、3歳、5歳時に施行し、発達遅滞が疑われた場合には早期介入を行う。（推奨度：C）

②性腺機能不全：女兒では高頻度に認める合併症である。女兒で12歳時に2次性徴発現が十分でないか、14歳時に未月経の場合は高ゴナドトロピン性性腺機能低下のスクリーニングを行う。スクリーニングにはFSH、 17β エストラジオールを含める。内分泌専門医による定期フォローが望ましい。思春期

発来、月経周期確立がみられた女性でも、年1回、血清 FSH の測定により卵巣機能不全などの確認を行う。(推奨度：B)

生物学的バリエーションである Duarte 型ガラクトース血症および男性患者には内分泌系のフォローアップは推奨しない。(推奨度：C)

③骨病変：8～10歳以降は骨密度測定を5年ごとに行い、 $-2.5SD$ 以下の骨密度低下が認められた場合は栄養評価によりカルシウム摂取量の適正化を行い、運動や骨病変に対する対策を行いながら必要ならビタミンDの補充を行う。(推奨度：C)

カルシウムとビタミンDの十分な補給とともにビタミンKの補充を行うことは有益かもしれないが、今のところ十分なエビデンスは得られていない。

④白内障：診断時には白内障の有無を確認すべきである。

診断時に白内障が認められた児は、これが消失するまで眼科フォローを継続する。食事療法のコンプライアンスが低い場合は眼科診察を受ける。(推奨度：B)

⑤本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

成人期の課題

1. 食事療法を含めた治療の継続

食事療法は生涯継続すること。

2. 飲酒

特になし。

3. 運動

骨密度低下が認められた場合は適切な運動を行う。

4. 妊娠・出産

前述した通り、女性では性腺機能不全が高頻度に認められるため、内分泌専門医、産婦人科医による管理を勧める。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報告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。

5. 医療費の問題

本疾患は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。

引用文献

- 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) 青木菊麿：新生児マススクリーニングで発見された疾患の追跡調査. 小児内科 23: 1887-1891, 1991.
- 3) 佐倉伸夫 ガラクトース血症 小児内科 小児疾患診療のための病態生理 3、48 増刊号 198-203、2016
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 佐倉伸夫、小野浩明他、ガラクトース血症における尿中ガラクトールの変動とその病態生理学的意義 -ガラクトース血症の研究 その6-、日本小児科学会雑誌 102, 563-567, 1998.
- 7) Welling L, Bernstein LE et al., International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. J Inherit Metab Dis, 40:171-176, 2017

図:ガラクトース代謝経路

