

## ガラクトース血症 II 型（ガラクトキナーゼ欠損症）

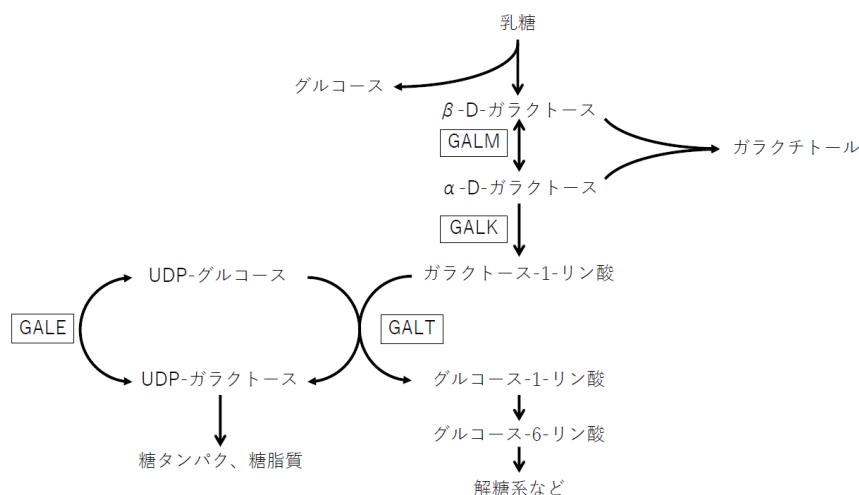


図 1 ガラクトース代謝経路

### 疾患概要

ガラクトース血症 II 型（ガラクトキナーゼ欠損症）とは、ガラクトース代謝経路において、 $\alpha$ -D-ガラクトースをガラクトース-1-リン酸に変換するガラクトキナーゼ（GALK; EC 2.7.1.6）の活性低下を原因とする疾患である。GALK1（MIM# 604313）の両アレル性病的バリエーションを原因とする常染色体潜性遺伝性疾患である。蓄積したガラクトースから変換されるガラクトチオールによって白内障を起こすため、生涯にわたる乳糖制限が必要である。

#### 1 代謝経路

ガラクトース血症 I 型（ガラクトース-1-リン酸ウルジルトランスフェラーゼ欠損症）の項目を参照のこと。

#### 2 疫学

日本での有病率は約 100 万出生に 1 例<sup>[1]</sup>で、一部の地域を除いて海外も同様の発症頻度である<sup>[2]</sup>。

### 診断の基準

## 1 臨床病型

ガラクトース血症は I 型から IV 型に分類されるが、本疾患はそのうちの II 型に該当する。

## 2 主要症状および臨床所見

白内障が主な症状である。過剰なガラクトースがポリオール経路を通じてガラクトitol に代謝され、水晶体に蓄積することで白内障を発症すると考えられている<sup>[3]</sup>。生後早期から白内障を来す症例も散見されるが、不可逆的变化を起こす前であれば乳糖除去によって改善する可能性がある<sup>[4]</sup>。他には発達障害、肝逸脱酵素上昇、特発性頭蓋内圧亢進症などとの関連も指摘されている<sup>[5,6]</sup>。

## 3 参考となる検査所見

一部の症例で肝逸脱酵素の上昇などが報告されている<sup>6</sup>が、通常は一般的な検査項目に特徴的な所見はない。

## 4 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中ガラクトース\*高値

### ② 血中ガラクトース-1-リン酸\*検出なし、または低値

血中ガラクトースが少なくとも 20 mg/dL 以上に上昇し、血中ガラクトース-1-リン酸はほとんど検出されないパターンが典型的であるが、新生児期には血中ガラクトース-1-リン酸が検出されている例も報告されている<sup>[6]</sup>。血中ガラクトースが著増して血中ガラクトース-1-リン酸が低値であればガラクトース血症 II 型と考えられてきたが、ガラクトース血症 IV 型でも同様の所見を呈しうるため、血中ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸だけでは必ずしも確定診断できない<sup>[7]</sup>。

ただし、乳糖除去ミルクや静脈栄養を使用している場合には、罹患者であっても血中ガラクトースが新生児マススクリーニングのカットオフ値以下になりうることに留意する。

### ③ 赤血球中 GALK 活性\*\*低下

遺伝子解析と同様に疾患特異的な検査である<sup>[8]</sup>。2024 年現在保険収載されておらず、また国内での実施は困難である。

### ④ GALK1 遺伝子解析\*\*による変異の同定

GALK1 遺伝子解析で両アレル性に病的バリエーションが検出される。確定診断に重要な疾患特異的な検査であるが<sup>[8]</sup>、2024 年現在保険収載されていない。非保険検査ではあるが、かずさ DNA 研究所が遺伝子パネル検査として受託している。（遺伝子解析の依頼、診断支援体制については mini column OO を参照）

## 5 鑑別診断

ガラクトース血症 I 型（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）の項目を参照のこと。ただし II 型と IV 型以外では血中ガラクトース-1-リン酸も検出されることが多い。IV 型であっても乳児期早期には血中ガラクトース-1-リン酸も検出されることが多い。

## 6 診断基準

### ①疑診

「4 診断の根拠となる特殊検査」の①と②を満たすもの。

「4 診断の根拠となる特殊検査」の①と②を満たさないが「2 主要症状および臨床所見」に挙げた症状をひとつ以上呈しているもの。

家族歴から疑われるもの。

### ②確定診断

疑診例のうち、「4 診断の根拠となる特殊検査」の③または④のいずれかを満たす場合を確定診断例とする。

## ▶▶新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1 確定診断

血中ガラクトース値が著しく上昇し、血中ガラクトース-1-リン酸が低値または検出しないことに加えて、GALK 活性低下または *GALK1* 遺伝子の両アレル性病的バリエーションを確認する。ただし「4 診断の根拠となる特殊検査」に記載したように、ガラクトースは乳糖制限下で低値となるため偽陰性が起こりうることに注意する。

### 2 診断確定までの対応 **IV**（推奨度 B）

可及的早期の対応が必要なガラクトース血症 I 型や胆道閉鎖症の鑑別を優先すべきである。ただしガラクトース血症 II 型に関しても白内障の不可逆的な変化を予防するために、ガラクトースが 10 mg/dL 以上であれば、診断が未確定な段階であっても早急に乳糖制限を開始する。乳糖制限の方法は、ガラクトース血症 I 型に準ずる。

### 3 確定診断後の治療 **IV**（推奨度 B）

乳糖除去を継続する。

## 急性発作で発症した場合の診療

急性発作は来さないと考えられている。

## 慢性期の管理

### 1 食事療法 IV (推奨度 B)

血中ガラクトース値と眼科診察所見を参考にしながら、乳糖の制限は生涯継続する。牛乳や乳製品そのものの摂取は生涯避けることが望ましいが、白内障を発症しておらず血中ガラクトース値のコントロールが良好な例では、果物や野菜といった少量の乳糖が含まれるような食材や食品に関しては制限解除を検討する<sup>[6]</sup>。内服薬の賦形剤として用いられる乳糖は禁止する。

### 2 薬物療法

ガラクトース血症 II 型に対する特異的な薬物療法はない。

### 3 sick day の対応

ガラクトース血症 II 型が sick day を起こすことはない。

### 4 移植医療

ガラクトース血症 II 型で移植が必要になることはない。

## フォローアップ指針

### 1 一般的評価と栄養学的評価

定期的に血液検査を行い、血中ガラクトースの上昇がないことを確認する。目標の血中ガラクトース値は 2.5 mg/dL 以下を目安とする。

### 2 神経学的評価

マイルストーンでは発達検査などで評価する。

### 3 その他（遺伝カウンセリングを含む）

少なくとも年 1 回は眼科を受診し、白内障の有無を確認する。

本疾患は常染色体潜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おこなう。

## 成人期の課題

### 1 食事療法を含めた治療の継続 IV (推奨度 B)

前述のように、成人期以降も乳糖の制限は生涯継続し、白内障の発症に注意する。

### 2 飲酒

特に制限はない。

### 3 運動

特に制限はない。

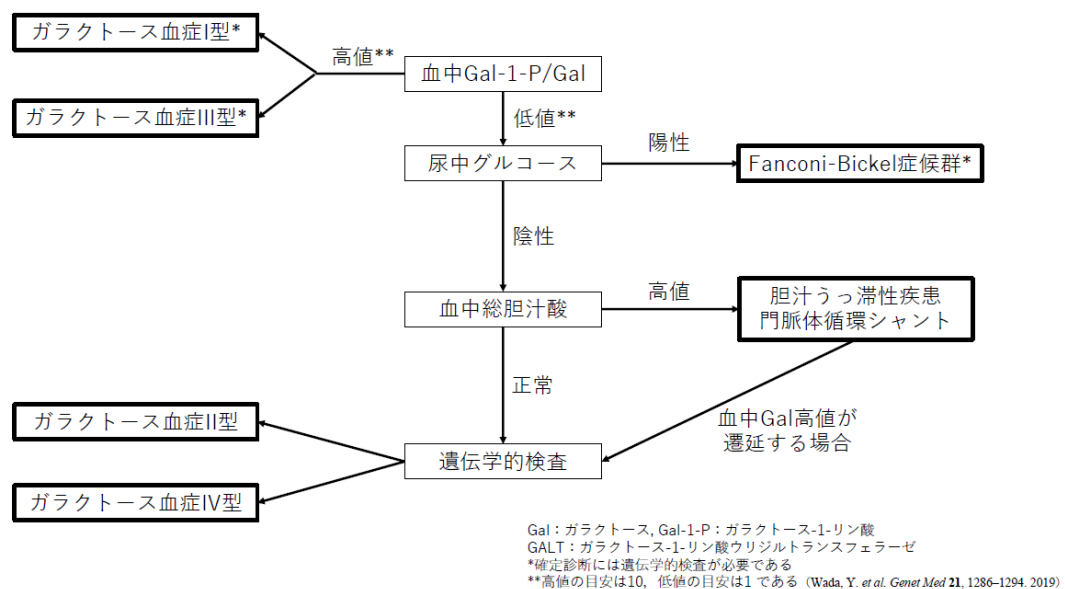
### 4 妊娠・出産

特に制限はない。

### 5 医療費の問題

本疾患は指定難病の指定は受けていない。

新生児マススクリーニングでGalまたはGal-1-Pが高値の場合



	原因遺伝子	GALT活性	血中ガラクトース	血中ガラクトース-1-リン酸
I型	<i>GALT</i>	低下	増加～著増	著増
II型	<i>GALK1</i>	正常	著増	検出なし、または低値
III型	<i>GALE</i>	正常	正常～増加	増加～著増
IV型	<i>GALM</i>	正常	増加～著増	検出なし※、または低値

※生後6か月頃まではガラクトース-1-リン酸が検出されることが多い

#### 引用文献

- 1) 大和田操, 青木菊麿. ガラクトース代謝に関する先天性酵素障害症の新生児マス・スクリーニング成績 ガラクトース血症 I, II, III 型の発生頻度の検証. 特殊ミルク情報 (2012).
- 2) Kalaydjieva L, et al. A Founder Mutation in the GK1 Gene Is Responsible for Galactokinase Deficiency in Roma (Gypsies). *Am J Hum Genetics* 65, 1299–1307 (1999).
- 3) Walter JH, Fridovich-Keil JL. Galactosemia. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* doi:10.1036/ommbid.381.
- 4) Hennermann JB, et al. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 34, 399–407 (2011).
- 5) Bosch AM, et al. Clinical features of galactokinase deficiency: A review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 25, 629–634 (2003).
- 6) Rubio-Gozalbo ME, et al. Galactokinase deficiency: lessons from the GalNet registry. *Genet Med* 23, 202–210 (2021).
- 7) Wada Y, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med* 21, 1286–1294 (2019).
- 8) Pasquali M, et al. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 20, 3–11 (2018).

## ガラクトース血症 III 型（ウリジル二リン酸ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症）

### 疾患概要

ガラクトース血症 III 型（ウリジル二リン酸ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症）とは、ガラクトース代謝経路において、UDP ガラクトースと UDP グルコースの変換を触媒するウリジル二リン酸ガラクトース-4-エピメラーゼ（GALE; 5.1.3.2）の活性低下を原因とする疾患である。原因遺伝子は *GALE*（MIM# 606953, NM\_001127621）であり、常染色体潜性遺伝形式をとる。酵素活性低下の分布によって全身型と末梢型に分類される。全身型はガラクトース血症 I 型と類似した新生児期の急性症状などを起こし、末梢型では合併症は起こさないと考えられていたが、いずれにも合致しないような表現型を呈する患者も近年多数報告されており、疾患概念の再構築が今後期待される。

#### 1 代謝経路

ガラクトース血症 I 型（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）の項目を参照のこと。

#### 2 疫学

末梢型の日本での有病率は約 16 万出生に 1 例である<sup>[1]</sup>。日本において 2024 年時点で全身型の症例は報告されていない。

### 診断の基準

#### 1 臨床病型

ガラクトース血症は I 型から IV 型に分類されるが、本疾患はそのうちの III 型に該当する。また、ガラクトース血症 III 型は、生化学的に以下のように分類される<sup>[2]</sup>。

- (1) 全身型：GALE 活性が全ての臓器で著明に低下している
  - (2) 中間型：GALE 活性が末梢血で欠損するが、他の臓器ではコントロールの半分以下に低下している
  - (3) 末梢型：GALE 活性が末梢血でのみ欠損しており、他の臓器では正常である
- 以前は、臨床的にもガラクトース血症 I 型に類似した急性・慢性症状を呈する全身型と、

無症状である末梢型のふたつに大別されていた。しかし後述するように、近年の多彩な症例の報告を踏まえると、全身型と中間型、および中間型と末梢型の境界が不明瞭化してきている。実際、生化学的な定義において全身型と中間型を区別することは難しい。

全身型は、c.280G>A, p.Val94Met のホモ接合体に代表される、ガラクトース血症Ⅰ型と類似した急性および慢性症状を呈する患者群であり、c.280G>, p.Val94Met と c.284G>A, p.Gly95Asp の複合ヘテロ接合体でも同様の経過が報告されている<sup>[3,4]</sup>。

中間型に関しては、新生児期の急性症状はなかったが精神運動発達遅滞を呈した症例が報告されていたのみであった<sup>[5]</sup>。さらに近年、同様に新生児期に問題なかったものの、後に血小板減少症などを呈した患者群が報告されている<sup>[6-8]</sup>。これらの症例は、生化学的な分類では全身型と中間型のいずれにも分類されうるため、今後は臨床的な視点も含んだ新たな分類が必要であると思われる。

末梢型は、新生児マススクリーニングの陽性者の多くを占める病型であり、基本的には無症状である。しかし実際には中間型と末梢型には連続した臨床的スペクトラムが存在することが知られており、明確に区分することが困難な場合がある<sup>[5]</sup>。

## 2 主要症状および臨床所見

c.280G>, p.Val94Met のホモ接合体ではガラクトース血症Ⅰ型と同様に、新生児期の急性症状である哺乳量低下、急性肝不全、重症細菌感染症などに加えて低身長、発達遅滞、白内障などを起こすが、感音性難聴や四肢顔面の奇形を伴うことも多いのが特徴的である<sup>[4]</sup>。また前述のように、新生児期の急性症状は呈さなかったが、汎血球減少、巨大血小板症、重篤な血小板減少による頭蓋内出血や深部出血、精神発達遅滞、僧帽弁逸脱・閉鎖不全、網膜疾患、白内障、黄疸、肝腫大などが報告されている<sup>[6-8]</sup>。末梢型は特に症状を呈さない。

## 3 参考となる検査所見

末梢型以外では、血球減少、肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能障害、易感染性などが参考になる。

## 4 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中ガラクトース-1-リン酸\*高値

血中ガラクトース-1-リン酸は血中ガラクトースよりも優位に上昇するのが特徴的である。ただしガラクトースと同様にガラクトース-1-リン酸に関しても、乳糖除去ミルクや静脈栄養を使用している場合には低下することに留意する。

### ② GALE 活性\*\*低下

遺伝子解析と同様に疾患特異的な検査である<sup>[9]</sup>。ただし生化学的に病型診断するために



は、赤血球中の GALE 活性に加えてリンパ芽球や線維芽細胞を始めとした細胞または組織での GALE 活性の測定も必要である。2024 年現在保険収載されておらず、また国内での実施は困難である。

### ③ GALE 遺伝子解析\*\*による変異の同定

GALE 遺伝子解析で両アレル性に病的バリエーションが検出される。酵素活性測定と同様に、確定診断に重要な疾患特異的な検査であるが<sup>[9]</sup>、2024 年現在保険収載されていない。非保険検査ではあるが、かずさ DNA 研究所が遺伝子パネル検査として受託している。（遺伝子解析の依頼、診断支援体制については巻末の **mini column A** を参照。）

## 5 鑑別診断

ガラクトース血症 I 型（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）の項目を参照のこと。特に血中ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸のパターンはガラクトース血症 I 型と類似しているため、GALT 活性は鑑別に重要である。

## 6 診断基準

### ①疑診

「4 診断の根拠となる特殊検査」の①を満たすもの。

「4 診断の根拠となる特殊検査」の①を満たさないが「2 主要症状および臨床所見」に挙げた症状をひとつ以上呈しているもの。

家族歴から疑われるもの。

### ②確定診断

疑診例のうち、「4 診断の根拠となる特殊検査」の②または③のいずれかを満たす場合を確定診断例とする。

## ▶▶ 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1 確定診断

血中ガラクトース-1-リン酸値が著しく上昇しており、GALE 活性低下または GALE 遺伝子の両アレル性病的バリエーションを確認する。遺伝型の決定は病型の予測に繋がる可能性があるため、有用である。

ただし「4 診断の根拠となる特殊検査」に記載したように、ガラクトース-1-リン酸が乳糖制限下で低値となるため偽陰性が起こり得ることに注意する。

### 2 診断確定までの対応

新生児期の急性症状を呈していることが考えられる場合には、ガラクトース血症Ⅰ型に準じて、精査受診を待たずに、ただちに乳糖除去を開始する（推奨度 B）。

### 3 確定診断後の治療 **Ⅳ**（推奨度 B）

全身型であれば、ガラクトース血症Ⅰ型に準じた乳糖除去を行う。

#### 急性発作で発症した場合の診療

肝不全等の症状を認めた場合、全身型とみなしてガラクトース血症Ⅰ型に準じた対応が必要である。確定診断を待たずに乳糖除去を開始しつつ、全身管理を行う。検査や診断へのアプローチは「新生児マススクリーニングで疑われた場合」と同様である。末梢型では急性発作は来さないと考えられている。

#### 慢性期の管理

##### 1 食事療法 **Ⅳ**（推奨度 B）

乳糖負荷によって急性症状を呈する症例では、ガラクトース血症Ⅰ型に準じた乳糖制限を行う。

##### 2 薬物療法

ガラクトース血症Ⅲ型に対する特異的な薬物療法はない。合併症に応じて、適宜対症療法などを行う。

##### 3 sick day の対応

ガラクトース血症Ⅲ型が sick day を起こすことは考えにくいですが、急性症状を呈した場合には「3 急性期の治療方針」に準じて対応する。

##### 4 移植医療 **Ⅴ**（推奨度 B）

末梢型ではない場合に、慢性的な肝障害によって不可逆的な肝硬変や肝不全を来した場合には肝移植を、また血小板減少などの血球減少が重篤であれば造血細胞移植を考慮する。

#### フォローアップ指針

##### 1 一般的評価と栄養学的評価

定期的に血中ガラクトース-1-リン酸に加えて、肝腎機能や血球の推移を確認する。3 歳頃まで経過をフォローアップし、血中ガラクトース-1-リン酸の上昇がなく、発達・発育が

正常で、末梢型と考えられる場合にはフォロー終了を検討する。

## 2 神経学的評価

マイルストーンでは発達検査などで評価する。

## 3 その他（遺伝カウンセリングを含む）

本疾患は常染色体潜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おこなう。

## 成人期の課題

### 1 食事療法を含めた治療の継続

末梢型ではなく合併症を起こしている場合には、合併症に対する治療を継続する。全身型であれば、ガラクトース血症Ⅰ型に準じた食事療法を行う。

### 2 飲酒

継続的な飲酒はガラクトース代謝能を低下させる可能性があるため<sup>[10]</sup>、全身型であれば飲酒は控える。

### 3 運動

特に制限はない。

### 4 妊娠・出産

これまで全身型の成人女性例では月経や性腺機能は正常であることが報告されているが、妊娠出産例の報告はない。

### 5 医療費の問題

本疾患は指定難病の指定は受けていない。

## 引用文献

- 1) 青木菊麿. 先天性代謝異常症 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 1887-1891.3)
- 2) Fridovich-Keil J, et al. Epimerase Deficiency Galactosemia. GeneReviews. 最終アクセス日 2024 年 11 月 13 日
- 3) Reid ES, et al. Advantages and pitfalls of an extended gene panel for investigating complex neurometabolic phenotypes. *Brain* 139, 2844-2854 (2016).
- 4) Costa FD, et al. Galactose Epimerase Deficiency: Expanding the Phenotype. *JIMD Rep* 37, 19-25 (2017).
- 5) Openo KK, et al. Epimerase-Deficiency Galactosemia Is Not a Binary Condition. *Am J Hum Genetics* 78, 89-102 (2006).
- 6) Seo A, et al. Inherited thrombocytopenia associated with mutation of UDP-galactose-4-epimerase (GALE). *Hum Mol Genet* 28, 133-142 (2018).
- 7) Markovitz R, et al. Expansion of the clinical phenotype of GALE deficiency. *Am. J. Méd. Genet. Part A* 185, 3118-3121 (2021).
- 8) Marín-Quilez A, et al. Novel variants in GALE cause syndromic macrothrombocytopenia by disrupting glycosylation and thrombopoiesis. *Blood* 141, 406-421 (2022).

- 9) Pasquali M, et al. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 20, 3–11 (2018).
- 10) Merkel C, et al. The course of galactose elimination capacity in patients with alcoholic cirrhosis: Possible use as a surrogate marker for death. *Hepatology* 24, 820–823 (1996).

## ガラクトース血症 IV 型（ガラクトースムタロターゼ欠損症）

### 疾患概要

ガラクトース血症 IV 型（ガラクトースムタロターゼ欠損症）とは、ガラクトースの代謝経路において、ガラクトースの異性化（ $\alpha$ -D-ガラクトースと  $\beta$ -D-ガラクトースの相互変換）を促進するガラクトースムタロターゼ（GALM; EC 5.1.3.3）の活性低下を原因とする疾患である。原因遺伝子は *GALM* (MIM# 137030) であり、常染色体潜性遺伝形式をとる。2019 年に日本から報告され、疾患概念が確立した病型である<sup>[1]</sup>。ガラクトース代謝経路において GALM の次の反応を触媒するガラクトキナーゼが欠損するガラクトース血症 II 型と類似した経過をたどるが、ガラクトース血症 IV 型の方がガラクトース血症 II 型よりも白内障の発症率は低く、血中ガラクトースや尿中ガラクトールの上昇の程度は軽度である<sup>[2,3]</sup>。

### 1 代謝経路

ガラクトース血症 I 型（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）の項目を参照のこと。

### 2 疫学

日本での有病率は約 18 万出生に 1 例である<sup>[3]</sup>。ゲノムデータベースのバリエーション情報を用いた推定では、日本では約 8 万人に 1 例、世界では約 23 万人に 1 例と報告されている<sup>[4]</sup>。

### 診断の基準

#### 1 臨床病型

ガラクトース血症は I 型から IV 型に分類されるが、本疾患はそのうちの IV 型に該当する。

#### 2 主要症状および臨床所見

白内障が主な症状である。ガラクトース血症 II 型と同様に、過剰なガラクトースがポリオール経路を通じてガラクトールに代謝され、水晶体に蓄積することで白内障を発症すると考えられる。早期の乳糖除去によって改善した症例が多いが、乳糖除去の開始が遅れた

症例では不可逆的な白内障を呈したとの報告もある<sup>[3,5]</sup>。一過性の肝逸脱酵素上昇が最も多くみられる症状だが、自然に軽快する<sup>[3]</sup>。ガラクトース血症 II 型で関連が示唆されている発達障害や特発性頭蓋内圧亢進症の報告はなく、ガラクトース血症 I 型や III 型で認められる合併症も報告されていない。

### 3 参考となる検査所見

一部の症例で肝逸脱酵素の上昇などが報告されている<sup>[3]</sup>が、通常は一般的な検査項目に特徴的な所見はない。

### 4 診断の根拠となる特殊検査

#### ① 血中ガラクトース \* 高値

#### ② 血中ガラクトース-1-リン酸 \* 検出なし、または低値

血中ガラクトースの上昇の程度は、ガラクトース血症 II 型よりも軽度である<sup>[3,6]</sup>。血中ガラクトース-1-リン酸は新生児期ではほとんどの症例で検出されているが、生後 6 か月までにはほぼ検出されなくなる<sup>[3]</sup>。したがって、血中ガラクトースおよび血中ガラクトース-1-リン酸だけでは必ずしも確定診断できない<sup>[1]</sup>。

ただし、乳糖除去ミルクや静脈栄養を使用している場合には、罹患者であっても血中ガラクトースが新生児マススクリーニングのカットオフ値以下になりうることに留意する。

#### ③ GALM 活性 \* 低下

患者リンパ芽球での GALM 活性低下が報告されている<sup>[1]</sup>。遺伝子解析と同様に疾患特異的な検査であるが、2024 年現在保険収載されておらず、また国内での実施は困難である。

#### ④ GALM 遺伝子解析 \* による変異の同定

GALM 遺伝子解析で両アレル性に病的バリエーションが検出される。確定診断に重要な疾患特異的な検査であるが、2024 年現在保険収載されていない。非保険検査ではあるが、かずさ DNA 研究所が遺伝子パネル検査として受託している。（遺伝子解析の依頼、診断支援体制については mini column OO を参照）

### 5 鑑別診断

ガラクトース血症 I 型（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）の項目を参照のこと。ただし II 型と IV 型以外では血中ガラクトース-1-リン酸も検出されるのが一般的であり、IV 型であっても乳児期早期には血中ガラクトース-1-リン酸も検出されることが多い。

### 6 診断基準

#### ① 疑診

「4 診断の根拠となる特殊検査」の①と②を満たすもの。

「4 診断の根拠となる特殊検査」の①と②を満たさないが「2 主要症状および臨床所見」に挙げた症状をひとつ以上呈しているもの。

家族歴から疑われるもの。

## ②確定診断

疑診例のうち、「4 診断の根拠となる特殊検査」の③または④のいずれかを満たす場合を確定診断例とする。

### ▶▶新生児マススクリーニングで疑われた場合

#### 1 確定診断

血中ガラクトース値が上昇し、血中ガラクトース-1-リン酸が低値または検出しないことに加えて、GALM 活性低下または *GALM* 遺伝子の両アレル性病的バリエーションを確認する。ただし「4 診断の根拠となる特殊検査」に記載したように、ガラクトースは乳糖制限下で低値となるため偽陰性が起こり得ることに注意する。

#### 2 診断確定までの対応 **IV** (推奨度 B)

可及的早期の対応が必要なガラクトース血症 I 型や胆道閉鎖症の鑑別を優先すべきである。ただしガラクトース血症 IV 型に関しても白内障の不可逆的な変化を予防するために、ガラクトースが 10 mg/dL 以上であれば、診断が未確定な段階であっても早急に乳糖制限を開始する。乳糖制限の方法は、ガラクトース血症 I 型に準ずる。

#### 3 確定診断後の治療 **IV** (推奨度 B)

乳糖除去を継続する。

### 急性発作で発症した場合の診療

急性発作は来さないと考えられている。

### 慢性期の管理

#### 1 食事療法 **IV** (推奨度 B)

血中ガラクトース値と眼科診察所見を参考にしながら、卒乳するまでは乳糖除去を継続する。白内障を発症しておらず血中ガラクトース値のコントロールが良好であれば、卒乳後には果物や野菜といった少量の乳糖が含まれるような食材や食品に関しては制限解除を検討する。牛乳や乳製品そのものを習慣的に摂取することは生涯避けることが望ましいと考

えられる。内服薬の賦形剤として用いられる乳糖は原則禁止する。

## 2 薬物療法

ガラクトース血症 IV 型に対する特異的な薬物療法はない。

## 3 sick day の対応

ガラクトース血症 IV 型が Sick day を起こすことはない。

## 4 移植医療

ガラクトース血症 IV 型で移植が必要になることはない。

## フォローアップ指針

### 1 一般的評価と栄養学的評価

定期的に血液検査を行い、血中ガラクトースの上昇がないことを確認する。ガラクトース血症 II 型に準じて、目標の血中ガラクトース値は 2.5 mg/dL 以下を目安とする。

### 2 神経学的評価

マイルストーンでは発達検査などで評価する。

### 3 その他（遺伝カウンセリングを含む）

少なくとも年 1 回は眼科を受診し、白内障の有無を確認する。

本疾患は常染色体潜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 IV（推奨度 B）

前述のように、成人期以降も牛乳や乳製品そのものの習慣的な摂取は生涯継続し、白内障の発症に注意する。

### 2 飲酒

特に制限はない。

### 3 運動

特に制限はない。

### 4 妊娠・出産

特に制限はない。

### 5 医療費の問題



本疾患は指定難病の指定を受けていない。

#### 引用文献

- 1) Wada Y, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med* 21, 1286–1294 (2019).
- 2) Wada Y, et al.  $\beta$ -Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. *J Inherit Metab Dis* (2021) doi:10.1002/jimd.12444.
- 3) Mikami-Saito Y, et al. Phenotypic and genetic spectra of galactose mutarotase deficiency: A nationwide survey conducted in Japan. *Genet. Med.* 26, 101165 (2024).
- 4) Iwasawa S, et al. The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. *Mol Genet Metab* 126, 362–367 (2019).
- 5) Yazici H, et al. Two siblings with galactose mutarotase deficiency: Clinical differences. *Jimd Reports* 63, 25–28 (2022).
- 6) Rubio-Gozalbo ME, et al. Galactokinase deficiency: lessons from the GalNet registry. *Genet Med* 23, 202–210 (2021).