

の著増がある。但し、新生児期 GALK 活性は GALT 活性より高く、濾紙血で Gal-1-P が検出されるが、生後 3～6 ヶ月以降 GALK 活性は低下し、正常児では Gal-1-P は検出されなくなる。GALT 欠損症では Gal-1-P とガラクトースの著増がある。Beutler 法 (GALT 活性測定法) で異常となる。GALE 欠損症ではガラクトースの軽度増加と Gal-1-P と UDP-Gal の増加がある (表 2)。GALT と GALE 欠損症の迅速な診断には濾紙を利用した半定量測定が有用である。胆汁うっ滞症、シトリン欠損症、門脈大循環シャント、Fanconi-Bickel 症候群ではガラクトースが肝臓で十分に代謝されないことから、Gal-1-P よりガラクトースが高値となる。

## 2) 総胆汁酸、肝機能検査

胆汁酸は肝細胞においてコレステロールから生成され、胆汁の一部として胆道を経て腸管に排泄される。大部分の胆汁酸は腸管から再吸収され、門脈から再び肝細胞へとはいる。門脈大循環シャントではこの腸管循環が破綻するために、総胆汁酸が高くなる。肝内・肝外の胆汁うっ滞では細胆管系が破綻し、胆汁酸が肝静脈系へ流出するとされている。新生児期の総胆汁酸は成人より高値を示すが、総胆汁酸が 20～30  $\mu\text{mol/l}$  以上の場合は陽性と考え、再検、フォローを行う。

直接ビリルビンは胆汁うっ滞の指標となり、通常高値を示す。胆汁うっ滞症、新生児肝炎ではビタミン K 依存性の凝固機能が著しく低下することが多く、AST、ALT は乳児期に軽度上昇することが多い。

## 3) アミノ酸分析

シトリン欠損症ではシトルリンの高値が特徴的であり、スレオニン/セリン比の上昇が認められる。また、胆汁うっ滞、肝障害ではメチオニン、フェニルアラニン、チロシンが増加し、Fisher 比が低下する。先天代謝異常症では各疾患で特有のアミノ酸が高値を示す。

## 4) 尿検査

Fanconi-Bickel 症候群では汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿、 $\beta 2$  ミクログロブリン高値である。

## 5) 画像診断

門脈大循環シャントでは腹部超音波ドップラー検査、腹部造影ダイナミック CT 検査、直腸門脈シンチ検査が有用である。

## 6) その他

シトリン欠損症では確定診断は遺伝子診断が有用である。

## IV. 遺伝性ガラクトース血症

確定診断には赤血球内 GALK、GALT、GALE 活性を測定する。GALT、GALE 活性は濾紙血での半定量検査で酵素診断は可能である<sup>9)</sup>。

### 1) GALT 欠損症

新生児マススクリーニングではガラクトースと Gal-1-P とともに上昇し、総ガラクトース値は 40-50 mg/dl 以上となることが多く、生後 2 週以内に症状を呈することが多い。Gal-1-P は肝臓をはじめ多臓器に強い障害をもたらし、哺乳開始後、食欲不振、

表 2. 各疾患における血液中ガラクトースの増減

	Gal	Gal-1-P	UDP-Gal
GALK欠損症	著 増	無	無
GALT欠損症	増 加	著 増	微 量
GALE欠損症	軽度増加	増 加	著 増
門脈大循環シャント	増 加	軽度増加	
シトリン欠損症	著 増	±	
Fanconi-Bickel症候群	著 増	軽度増加	

不機嫌などの一般症状とともに嘔吐、下痢などの消化器症状を訴え、体重増加不良となる。肝障害の症状(黄疸、肝脾腫、肝機能異常)を示し、筋緊張低下、白内障、敗血症、髄膜炎などを併発する。乳糖除去ミルクを開始しなければ致命的で、治療開始が遅れた場合、精神運動発達遅滞も認められる<sup>6,7)</sup>。

### 2) GALK 欠損症

白内障が主な症状である。GALK 欠損症 19 例(GALK 活性:  $4.73 \pm 3.65$  unit/gHb)におけるマススクリーニング時の総ガラクトース値は平均  $80 + 88.1$  mg/dl ( $20 \sim 400$  mg/dl) で、Gal-1-P はほとんど検出されない。

### 3) GALE 欠損症

わが国では GALE 活性の低下が赤血球に限られ、無症状である末梢型のみが発見されている。全身型は非常にまれで、世界で数例の報告しかない。末梢型の GALE 欠損症 16 例では ALP(+) が  $24.3 \pm 8.6$  mg/dl、ALP(-) が  $2.7 \pm 0.5$  mg/dl とガラクトースより Gal-1-P が著明に上昇している。

## V. その他の疾患

### 1) シトルリン欠損症<sup>8-10)</sup>

ミトコンドリア内膜に存在するシトルリン(アスパラギン酸・グルタミン酸輸送体)の異常によって発症する。アスパラギン酸の細胞質への供給が低下するために、アルギノコハク酸の合成障害、シトルリンとアンモニアが蓄積する。また、リンゴ酸を介するミトコンドリアへの NADH の供給が低下し、エネルギー産生が減少する。濾紙血の総ガラクトース値の平均は  $11.0 \pm 14.0$  mg/dl で約半数の患者で異常高値を示す。中には  $100$  mg/dl 以上のガラクトース血症を示した例もある。新生児から乳児期には胆汁うづ滞症の症状に加え、子宮内発育不全、低蛋白血症、低血糖、シトルリン血症などを認める。大多数の患児ではこれらの症状が生後 6 ヶ月から 1 年で自然軽快するが、中には生体肝移植を必要とする例もある<sup>9)</sup>。幼児から小児期は代償機構の働きにより無症状となるが、高蛋白質、高脂質食品を好み、糖質を避ける傾向を示す。一部の患者は成人発症 II 型シトルリン血症となる。

確定診断は遺伝子診断による。

### 2) Fanconi-Bickel 症候群<sup>11)</sup>

糖輸送体の一つである glucose transporter 2 (GLUT2) の異常によって発症する。GLUT2 は肝細胞、膵  $\beta$  細胞、腸管の上皮細胞および腎近位尿細管細胞に存在し、濃度依存性にグルコースとガラクトースを細胞内外へ輸送する。臨床症状は肝型糖原病と近位尿細管障害を合わせた症状となる。成長障害、低身長、腹部膨満、肝腫大、満月様顔貌と歯牙の異常、くる病と骨粗障症による骨折などを来す。検査所見では食前の低血糖、食後の高血糖、哺乳後の高ガラクトース血症は特徴的である。尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン高値、ALP 高値を示す。わが国でこれまで報告された症例の総ガラクトース値は  $48 \sim 128$  mg/dl であった<sup>12)</sup>。

### 3) 門脈大循環シャント<sup>13)</sup>

肝内門脈の欠損や低形成、胎生期の静脈管の開存や脾腎静脈吻合(門脈左腎静脈シャント)、門脈系とその他の血管の吻合、門脈-肝静脈、肝動脈-肝静脈吻合、肝血管腫など種々のシャント血管と原因によって生じる。診断は超音波ドップラー、腹部造影 CT によるシャント血管の描出、直腸門脈シンチによるシャントおよびシャント率の確定が重要である、乳幼児期に重篤な臨床症状を示すことは少ないが、中には心不全等を来す場合もある。合併症として、大脳基底核のマンガンの沈着、肺高血圧症が報告されている。当院で経験した門脈-大循環シャントは 9 例で、そのうち 1 例は他県からの転居例で、完全門脈欠損症例である。他 8 例の初回総ガラクトース値は  $5.0 \sim 18.0$  mg/dl、Gal-1-P 値は  $2.5 \sim 9.1$  mg/dl でガラクトース優位で上昇していた。また、総胆汁酸は  $17 \sim 92$   $\mu$ mol/L であった。

## VI. 大阪市のマススクリーニングの成績

大阪市ではガラクトース血症の新生児マススクリーニングにはガラクトース測定と GALT 活性測定が行われている。2000 年から 2009 年の 10 年間における初回検査総数は 241,115 検体で、要精密検査のため医療機関へ紹介された患者数は 84 人

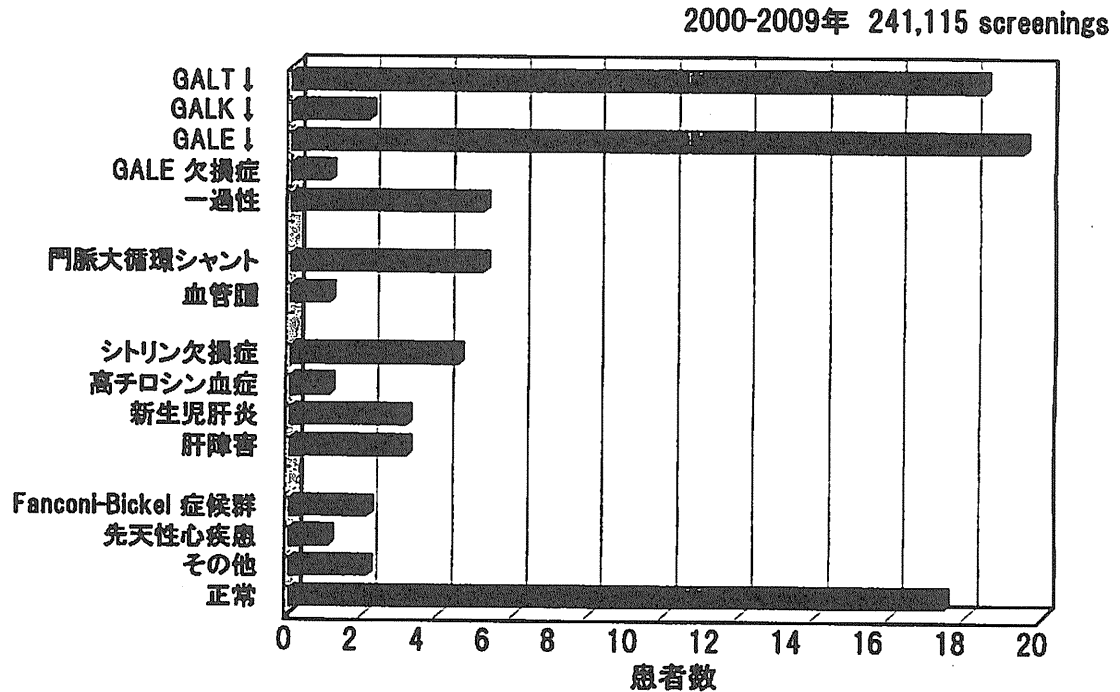


図2. 大阪市における10年間のガラクトース血症の新生児マス・スクリーニング要精密患者の最終診断  
GALK ↓, GALT ↓, GALE ↓は各酵素の活性低下(ヘテロ保因者レベルを含む)を示す。ただし患者レベルではない。

(0.035%)であった。精密検査の結果は図2のとおりで、ヘテロ保因者を含むGALT、GALE活性低下や一過性ガラクトース血症、正常が70%を占めていた。これらの多くの症例ではGal-1-Pが高値のために精密検査となっているものが多く、Gal-1-Pのカットオフ値を高くすることで偽陽性を少なくすることができるかと推定される。また、門脈—大循環シャント、シトリン欠損症、Fanconi-Bickel症候群、新生児肝炎などではGal-1-Pよりもガラクトース値が上昇している。

## Ⅶ. おわりに

ガラクトース血症の新生児マススクリーニングは1)未熟児、新生児の身体状況：新生児肝炎をはじめとする各種疾患、2)ミルクの影響：ほ乳量とほ乳後経過時間、3)濾紙中の血液量の状況：厚い血液塗布、4)検査までの濾紙の保存期間と状態：特にポイトラー法、など種々の影響を容易に受け、再検率、要精密検査率の高い検査である。また、一過性に高ガラクトース血症を来すことも多い。新生児期は代謝動態がダイナミックに変化する時

期であり、そのことを考慮に入れながら診断することが重要である。

## 文 献

- 1) 佐倉伸夫：ガラクトース血症．小児疾患の診断治療基準．小児内科33：164-165, 2001.
- 2) Holton, J.B., Walter J.H. and Tyfield L.A.: Galactosemia. in *The Metabolic Basis of Inherited Disease 8th ed*, edited by Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., and Valle D., McGraw-Hill, New York, p.1553-1588, 2001.
- 3) 成瀬浩、松田一郎編：新生児マススクリーニングハンドブック 南江堂、東京、1989
- 4) Okano Y., Fujimoto A., Miyagi T., Hirono A., Miwa S., Niihira S., Hirokawa H. and Yamano T.: Two novel glucose-6-phosphate dehydrogenase variants found in newborn mass-screening for galactosaemia. *Eur. J. Pediatr.* 160: 105-108, 2001.
- 5) Fujimoto A., Okano .Y, Miyagi T., Isshiki G. and Oura T.: Quantitative Beutler test for

- newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. *Clin. Chem.* 46:806-810, 2000.
- 6) Walter J.H., Collins J.E. and Leonard J.V.: UK Galactosemia Steering Group: Recommendations for the management of galactosemia. *Arch. Dis. Child.* 80: 93-96, 1999.
- 7) Waggoner D.D., Buist N.R.M. and Donnell G.N. : Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J. Inher. Metab. Dis.* 13: 802-818, 1990.
- 8) Kobayashi K., Sinasac D.S., Iijima M., Boright A.P., Begum L., Lee J.R., Yasuda T., Ikeda S., Hirano R., Terazono H., Crackower M.A., Kondo I., Tsui L.C., Scherer S.W. and Saheki T.: The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat. Genet.* 22:159-163, 1999.
- 9) Tamamori A., Okano Y., Ozaki H., Fujimoto A., Kajiwara M., Fukuda K., Kobayashi K., Saheki T., Tagami Y. and Yamano T.: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur. J. Pediatr.* 161:609-613, 2002.
- 10) Tamamori A., Fujimoto A., Okano Y., Kobayashi K., Saheki T., Tagami Y., Takei H., Shigematsu Y., Hata I., Ozaki H., Tokuhara D., Nishimura Y., Yorifuji T., Igarashi N., Ohura T., Shimizu T., Inui K., Sakai N., Abukawa D., Miyakawa T., Matsumori M., Ban K., Kaneko H. and Yamano T.: Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr. Res.* 56: 608-614, 2004.
- 11) Manz F., Bickel H., Brodehl J., Feist D., Gellissen K., Gescholl-Bauer B., Gilli G., Harms E., Helwig H., Nutzadel W., Waldherr R.: Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1:509-518, 1987.
- 12) 中川友紀子、岡野善行、愈幸秀、豊川三枝、今村卓司、藤本昭栄、山野恒一：新生児マススクリーニングで発見され、重度の低血糖を示した Fanconi-Bickel 症候群の 1 例。日本小児科学会雑誌 107 : 769-774, 2003.
- 13) Nishimura Y., Tajima G., Dwi Bahagia A., Sakamoto A., Ono H., Sakura N., Naito K., Hamakawa M., Yoshii C., Kubota M., Kobayashi K. and Saheki T.: Differential diagnosis of neonatal mild hypergalactosaemia detected by mass screening: clinical significance of portal vein imaging. *J. Inherit. Metab. Dis.* 27:11-18, 2004.

