

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大浦敏博	プロピオン酸血症	遠藤文夫総編集、山口清次、大浦敏博、奥山虎之専門編集	先天代謝異常ハンドブック	中山書店	東京	2013	78-79
大浦敏博	3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症	遠藤文夫総編集、山口清次、大浦敏博、奥山虎之専門編集	先天代謝異常ハンドブック	中山書店	東京	2013	84-85
岡野善行	ガラクトース血症	遠藤文夫 編	小児科診断・治療指針	中山書店	東京	2012	289-291
岡野善行	ガラクトース血症、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		日本臨床・新領域別シリーズNo19:先天代謝異常症候群	日本臨床社	東京	2012	20-25
岡野善行	ガラクトース血症、ガラクトキナーゼ欠損症		日本臨床・新領域別シリーズNo19:先天代謝異常症候群	日本臨床社	東京	2012	26-28
岡野善行	ガラクトース血症、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症		日本臨床・新領域別シリーズNo19:先天代謝異常症候群	日本臨床社	東京	2012	29-31
岡野善行	ガラクトース血症	五十嵐隆 編	小児内科・小児疾患の診断治療基準	東京医学社	東京	2012	152-153
藤原幾磨	低カルシウム血性テタニー、副甲状腺機能低下症	大関武彦、古川漸、横田俊一郎、水口雅	今日の小児治療指針 第15版	医学書院	東京	2012	237

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小松崎匠子, 大浦敏博, 坂本修, 高柳正樹, 田中藤樹, 奥山虎之, 遠藤文夫, 松原洋一.	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症6症例に対するフェニル酪酸ナトリウムの使用経験	日本小児科学会雑誌	116巻	842-848	2012
小松寿里, 大浦敏博, 北村太郎, 鈴木大, 佐藤亮, 曾木千純, 楠本耕平, 松橋徹郎, 鈴木力生, 近岡秀二, 西尾利之, 高柳勝, 大竹正俊, 村田祐二, 大場泉, 佐藤信一, 貴田岡節子, 田澤雄作.	アレルギー用ミルクの長期使用によりビオチンおよびカルニチン欠乏症を来した1例.	仙台市立病院医学雑誌	32巻	43-48	2012
大浦敏博	イソ吉草酸血症	別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズNo.19 先天代謝異常症候群(第2版) 上		365-368,	2012
大浦敏博	プロピオン酸血症	別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズNo.19 先天代謝異常症候群(第2版) 上		360-364	2012
大浦敏博	メープルシロップ尿症	小児内科, 増刊号 小児疾患の診断治療基準. 第4版	44巻	144-145	2012
Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Okamura T, Takayanagi M, Matsuo M, Yoshino M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F.	Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan.	J Inherit Metab Dis	35(5):	777-85	2012
大浦敏博	アミノ酸代謝異常症	チャイルドヘルス	16巻	103-108	2013
Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuuchi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T	Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening	Clin Chim Acta			2013 (in press).

Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe J, Kaji S, Ohura T, Ngao N, Noguchi A, Mushiaki S, Hohashi N:	Fatigue and quality of life in citri on deficiency during adaptation and compensation period.	Mol Genet Meta			2013 (in pr ess)
Chiu YH, Chang YC, Chang YH, Niu DM, Yang YL, Ye J, Jiang J, Okano Y, Lee D H, Pangkanon S, Kuptanon C, Hock NL, Chiong MA, Cavan BV, Hsiao KJ, Liu TT.	Mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East Asian populations.	J Hum Genet.	57	145-152	2012
Nakano K, Kobayashi K, Okano Y, Aso K, Ohtsuka Y.:	Intractable absence seizures in hy perinsulinism-hyperammonemia syn drome	Pediatr Neurol	47	119-122	2012
岡野善行	シトリン欠損症～ファストフー ドが好きなのにはわけがある.	日本小児科学会雑 誌	117	49-58	2013
岡野善行	シトリン欠損症の食事指導.	小児内科	44	905-908	2012
Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S	Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay	Molecular Genetics and Metabolism	107	87-91	2012
Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S	Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Molecular Genetics and Metabolism	107	237-240	2012

Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S	Intracellular in vitro probe for acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1	Anal Bioanal Chem	10	Online	2012
山口清次	タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状	小児科	53	1101-1110	2012
山口清次	メチルマロン酸血症	小児内科	44 (増刊)	164-165	2012
Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, Yoshino M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F.	Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan.	J Inherit Metab Dis	35	777-785	2012
高柳正樹。	カルニチン欠乏症および2次性カルニチン欠乏症	小児科	53巻	1271-1279、	2012
高柳正樹。	先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割。	日本医事新報	4612号	50-51、	2012
Wakiya T, Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Yamada N, Okada N, Ushijima K, Otomo S, Sakamoto K, Murayama K, Takayanagi M, Hakamada K, Yasuda Y, Mizuta K.	Impact of enzyme activity assay on indication in liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency.	Mol Genet Metab	105:	404-7, Epub 2012 Jan 4	2012
小松崎匠子, 大浦敏博, 坂本修, 高柳正樹, 田中藤樹, 奥山虎之, 遠藤文夫, 松原洋一。	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症6症例に対するフェニル酪酸ナトリウムの使用経験。	日本小児科学会雑誌	116巻	842-848、	2012

鶴岡智子, 村山圭, 高柳正樹:	アルギニノコハク酸合成酵素欠損症。	別冊日本臨牀 新領域別症候群 シリーズNo.19 先天代謝異常症 候群 (第2版) 上		216-219	2012.10
田嶋 (菅野) 華子, 高柳正樹。2012	オルニチントランスカルバミラ ーゼ欠損症。	別冊日本臨牀 新領域別症候群 シリーズNo.19 先天代謝異常症 候群 (第2版) 上		211-215、	2012
田嶋華子, 高柳正樹。	シトリン欠損症。	小児科	53巻 :	1289-1296	2012
高柳正樹	特殊ミルク・経腸栄養で注意す べきカルニチン欠乏	小児内科	44巻	1386-1389	2012
児玉浩子, 清水俊明, 瀧谷公隆, 玉井浩, 高柳正樹, 位田忍, 井ノ口美香子, 南里 清一郎, 永田智, 大 関武彦, 遠藤文夫, 日本小児科学会栄養 委員会	特殊ミルク・経腸栄養剤使用時 のピットホール	日本小児科学会 雑誌	116巻	637-654	2012
菅野潤子、藤原幾磨	副甲状腺機能異常症	小児内科増刊号 小児疾患の診 断治療基準 第4 版	44	208-209	2012

(作成上の留意事項)

1. 「研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
2. 研究報告書 (当該報告書に含まれる文献等を含む。以下本留意事項において同じ。) は、国立国会図書館及び厚生労働省図書館並びに国立保健医療科学院ホームページにおいて公表されるものであること。研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとすること。
3. 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

IV. 研究成果の刊行物・別刷

III 有機酸・脂肪酸代謝異常

分枝有機酸尿症

イソ吉草酸血症

Isovaleric acidemia

Key words : イソバレリル-CoA 脱水素酵素, イソバレリルグリシン, 3-ヒドロキシイソ吉草酸, C5アシルカルニチン, イソバレリルカルニチン

大浦敏博

III

有機酸・脂肪酸代謝異常

1. 概念・定義

イソ吉草酸血症(OMIM#243500)はロイシン異化過程の第3段階に作用するイソバレリル-CoA脱水素酵素(IVD)の障害により代謝性アシドーシスを呈する常染色体劣性遺伝疾患である。ガスクロマトグラフィーを用いて診断された初めての有機酸代謝異常症である¹⁾。

2. 疫学

我が国での発生頻度は、軽症例を含めると約35万人に1人と考えられている²⁾。新生児マススクリーニングにタンデム質量分析計(タンデムマス)が導入されると、今後診断例が増えるものと考えられる。

3. 病因

本症はロイシン異化過程に作用するIVDの障害による(図1)。IVDはミトコンドリアに局在するフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)を補酵素とする酵素で、イソバレリル-CoAからメチルククロトニル-CoAへの変換を触媒する機能と電子伝達フラビントンパク(ETF)に電子を伝達する機能をもつ。IVD遺伝子は染色体15q15.1に局在し、約15kbで12エクソンからなる。423アミノ酸からなる前駆体として生成され、ミトコンドリアに取り込まれる際に29アミノ酸のリーダーシーケンスが切り取られ成熟酵素(394アミノ酸)となる。ホロ酵素はホモテトラマーである^{3,4)}。

欧米の患者を中心に点変異、フレームシフト

変異、スプライス部位の変異が報告されている⁴⁻⁶⁾。我が国では患者3家系においてp.R21P/p.L214P, p.Y371C/p.E379K, p.E84K/p.M135Tの遺伝子変異が検出されている(番号は成熟酵素開始アミノ酸を1として計算)⁷⁻⁹⁾。表現型と遺伝子型の相関は明らかでない¹⁾。

4. 病態

本症で急性期に増加するイソ吉草酸は血液、尿、髄液など体液中に蓄積され脳症様症状を引き起こすと考えられている。血中イソ吉草酸濃度は通常 $10\mu\text{M}$ 以下と低値であるが、本症患者では非発作時には正常の10倍程度($10-50\mu\text{M}$)、更に重症発作時には100-500倍以上($600-5,000\mu\text{M}$)に増加する^{3,10)}。本症で特徴的な汗臭い体臭(sweaty feet様)は、非発作時には目立たないが、発作時には顕著である。IVDの欠損により蓄積したイソバレリル-CoAは、グリシンN-アシラーゼの作用でグリシン抱合を受けイソバレリルグリシンとなり尿中に大量に排泄される。イソバレリルグリシンは非発作時にも尿中に排泄されるので診断的意義がある。その他の尿中異常代謝産物としては3-ヒドロキシイソ吉草酸、4-ヒドロキシイソ吉草酸、メチルコハク酸、イソバレリルグルコニド、イソバレリルグルタミン酸などが検出される。血中イソバレリルカルニチン(C5アシルカルニチン)はタンデムマススクリーニングの指標として診断的意義がある²⁾。

主な臨床症状は代謝性アシドーシス、嘔吐、運動失調、振戦、嗜眠、昏睡である。臨床症状

Toshihiro Ohura: Division of Pediatrics, Sendai City Hospital 仙台市立病院 小児科

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

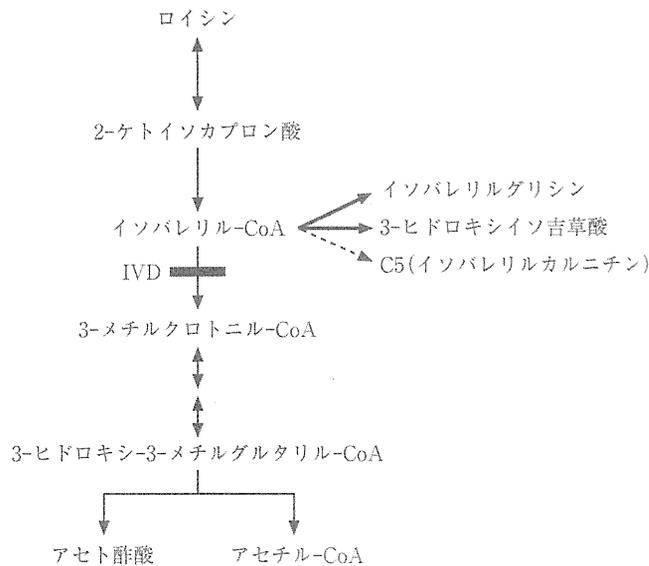


図1 ロイシンの代謝経路

IVD: イソバレリル-CoA 脱水素酵素.

■: 障害部位を示す.

—————: 尿中に検出される特徴的な異常有機酸.

-----▶: アシルカルニチン抱合.

は急性型と慢性間欠型に大きく2つに分類される。

1) 急性型

約半数は新生児期に発症する重症の急性型である。生下時は無症状であるが、生後数日より哺乳不良、振戦、低体温、痙攣、昏睡などで発症する。検査上は代謝性アシドーシス、ケトーシスが必発であり、高アンモニア血症、低血糖、低カルシウム血症、血小板減少、好中球減少、汎血球減少などもみられる。適切な治療がなされないと死の転帰をとる。本症ではイソ吉草酸による汗臭い強烈な体臭が特徴的であり、診断のきっかけになる。救命され治療が開始された後は慢性間欠型と同様の経過をとる。

2) 慢性間欠型

生後1年以内にタンパク摂取量の増加や感染、飢餓などを契機に発症する。臨床症状は急性型と同じくケトアシドーシス、嘔吐、傾眠、昏睡であり、特有の臭気も認められる。患児にはしばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる。また、体重増加不良、発育の遅れなどで発見さ

れることもある。

3) タンデムマススクリーニングで発見される未発症例

欧米では新生児タンデムマススクリーニング陽性例の中にc.932C>T(A282V)変異が高頻度に検出されている。この変異をホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体にもつ患者は軽度の生化学的異常がある以外は無症状である。感冒罹患時など異化亢進時に急性発症するかどうかは不明であり、今後のフォローアップが必要である¹¹⁾。

5. 診断と鑑別診断

症状より疑い、尿有機酸分析で大量のイソバレリルグリシンと3-ヒドロキシイソ吉草酸(発作時)の増加を認めれば診断可能である。イソバレリルグリシンは急性期・安定期ともに認められる。イソバレリルグリシンはグルタル酸血症II型でも増加し、また3-ヒドロキシイソ吉草酸の上昇はメチルクロトニルグリシン尿症、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症でもみられ

るが、他の異常代謝産物の増加の組み合わせで診断可能である²⁾。

濾紙血を用いたタンデムマス分析ではイソバレリルカルニチン(C5アシルカルニチン)の増加を認める。ピボキシル基を含有する抗生剤服用時にはピバロイルカルニチンがC5アシルカルニチンとして検出され、偽陽性の原因となるので注意が必要である。酵素活性はリンパ球を用いて測定可能である¹²⁾。遺伝子検査も確定診断に有用である。

6. 治療

急性期の治療はプロピオン酸血症など他の有機酸血症治療と同様である。すなわち急性ケトアシドーシス発作時にはタンパク摂取を中止し、高張糖液による補液を行い、異化作用を抑制するため十分なエネルギーを補給する。上記の治療で改善しないときは高カロリー輸液、血液濾過/透析が必要である。アシドーシス、高アンモニア血症が改善したら、慢性期の治療に移行する。慢性期にはイソ吉草酸の前駆物質であるロイシンの摂取を制限するため低タンパク食事療法を実施する。年齢に応じた摂取エネルギー、タンパク質などが不足する場合は、ロイシン除去フォーミュラ(明治8003)も併用する。

薬物としてはカルニチンとグリシンの効果が検討されている。本症患者では蓄積したイソバレリル-CoAとカルニチンが結合しイソバレリルカルニチンとして尿中に排泄されるため、二次性カルニチン欠乏が生じる。カルニチンの投与は血中カルニチン濃度を是正するだけでなく、ミトコンドリア内のイソバレリル-CoAの蓄積を防ぎ、遊離のCoAを供給する働きもある。血中カルニチン濃度を正常範囲に保つため、レボカルニチン(エルカルチン[®])を急性期には100-

200mg/kg/日、安定期には50-100mg/kg/日補充する。

また体内に蓄積されたイソバレリル-CoAはグリシン抱合を受け尿中に大量に排泄されるため、グリシン投与も有効であると考えられている。重症例に対して安定期には150mg/kg/日投与し、急性期には250mg/kg/日まで増量する。

本症に合併する高アンモニア血症に対してCarbaglu[®]の有効性が報告されているが、我が国では未承認である¹³⁾。

sick dayの対応：感染罹患時など摂取エネルギーが不足した場合には異化作用が亢進し、ケトアシドーシス発作、高アンモニア血症が生じる危険性がある。そのため、発熱、食思不振時にはロイシン摂取量を半減し、早めに高張糖液による補液、グリシン、カルニチンの増量を行い、急性発作を防ぐ必要がある。

7. 予後

重症の急性型では死亡例や精神発育遅滞など神経学的後遺症を残す例が報告されている。しかし、適切な治療を早期に行えば乳児期以降の予後は比較的良好とされており、早期発見が重要である。ほとんどの慢性間欠型の患児では発達は正常範囲である。

近年新生児マススクリーニングにタンデムマスが導入され、早期発見・治療がなされるようになり、その予後は大きく改善している。実際タンデムマス発見例ではほとんどの症例が正常の発達を遂げている。

謝辞 日本人イソ吉草酸血症の遺伝子解析データをお教えいただいた、東北大学小児科 坂本修先生に深謝します。

文献

- 1) Tanaka K. et al: Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 56(1): 236-242, 1966.
- 2) 小林弘典: イソ吉草酸血症. 有機酸代謝異常ガイドブック(山口清次編). 診断と治療社, p58-59, 2011.
- 3) Sweetman L, Williams JC: Branched chain organic acidurias. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed(ed by Scriver CR, et al), p2125-2164, McGraw-Hill.

III

有機酸・脂肪酸代謝異常

- New York, 2001.
- 4) Vockley J, Ensenauer R: Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142C(2): 95-103, 2006.
 - 5) Mohsen AW, et al: Characterization of molecular defects in isovaleryl-CoA dehydrogenase in patients with isovaleric acidemia. *Biochemistry* 37: 10325-10335, 1998.
 - 6) Vockley J, et al: Exon skipping in IVD RNA processing in isovaleric acidemia caused by point mutations in the coding region of the IVD gene. *Am J Hum Genet* 66(2): 356-367, 2000.
 - 7) 春名英典ほか: 新生児期に血液浄化療法を用いて救命し得たイソ吉草酸血症の1男児例. 特殊ミルク情報(第46号): 14-18, 2011.
 - 8) 知念安紹: 新生児期に貧血・血小板減少を示した間欠型イソ吉草酸血症の一例. 特殊ミルク情報(第46号): 22-25, 2011.
 - 9) 吉本順子ほか: 新生児タンデムマスクリーニングで発見されたイソ吉草酸血症の1例. 特殊ミルク情報(第46号): 26-29, 2011.
 - 10) 吉田一郎: B. 分枝有機酸代謝系. 最新内科学体系 第8巻「糖質・アミノ酸代謝異常」(井村裕ほか編), p336-348, 中山書店, 1996.
 - 11) Ensenauer R, et al: A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 75(6): 1136-1142, 2004.
 - 12) Tajima G, et al: Establishment of a practical enzymatic assay method for determination of isovaleryl-CoA dehydrogenase activity using high-performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 353(1-2): 193-199, 2005.
 - 13) Kasapkara CS, et al: N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr* 170(6): 799-801, 2011.

III 有機酸・脂肪酸代謝異常

プロピオン酸血症

Propionic acidemia

Key words : プロピオニル CoA カルボキシラーゼ, PCCA, PCCB,
ケトーシス型高グリシン血症, 高アンモニア血症

大浦敏博

1. 概念・定義

プロピオン酸血症 (OMIM #606054) はプロピオニル CoA を D-メチルマロニル CoA に変換するプロピオニル CoA カルボキシラーゼ (propionyl CoA carboxylase: PCC) の先天的欠損により体内に大量のプロピオン酸およびその異常代謝産物が蓄積する常染色体劣性遺伝疾患である¹⁾。

2. 疫学

我が国での頻度は40万-50万人に1人と考えられていたが、タンデムマスマスクリーニングの普及により多くの軽症型が発見されるようになり、現在ではおよそ5万人に1人の頻度と考えられている²⁾。

3. 病 因

PCC はミトコンドリアマトリックスに局在し α 、 β 2つの異なるサブユニットから構成される分子量 ~ 800 kDa の酵素で、 $\alpha_6\beta_6$ 構造をとる。ピオチンが補酵素として必要で、ホロカルボキシラーゼ合成酵素の作用で α サブユニットに共有結合する。 α サブユニット、 β サブユニットは染色体 13q32.3 に局在する PCCA 遺伝子、3q22.3 に局在する PCCB 遺伝子にそれぞれコードされており、本症は α 、 β いずれかのサブユニットの障害により引き起こされる³⁾。

現在までそれぞれのサブユニットに60以上の遺伝子変異が報告され、コロラド大学の Kraus 教授によりそのリストが web 上で公表されている [http://cbs.lf1.cuni.cz/pcc/pcemain.

htm]。著者らは日本人乳幼児期発症例30例を解析し、高頻度変異として PCCA 遺伝子では 923-924insT, IVS18-6C>G, R399Q 変異を、PCCB 遺伝子では R410W, T428I, A153P 変異をそれぞれ同定した⁴⁾。また、軽症型の高頻度変異として β サブユニットの Y435C 変異が報告されている⁵⁾。

4. 病 態

1) 病態生化学

体内のプロピオニル CoA の約 50% はイソロイシン、メチオニン、バリン、スレオニンより、20-30% は消化管内でのバクテリア発酵より、また一部は奇数鎖脂肪酸の異化より生じる。プロピオニル CoA は PCC の働きによりメチルマロニル CoA となり、サクシニル CoA を経て TCA 回路で酸化される (図 1)。本症患者ではプロピオニル CoA はメチルマロニル CoA に代謝されず、一部がプロピオン酸となり体内に蓄積されアシドーシスを引き起こす。過剰のプロピオニル CoA は正常では使われない側副経路を経て代謝され、尿中にメチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、プロピオニルグリシン、チグリルグリシンなどの異常代謝産物が出現する (図 1)⁶⁾。生化学的所見としては高アンモニア血症、高グリシン血症 (ケトーシス型高グリシン血症) が特徴的である。プロピオン酸およびその異常代謝産物がミトコンドリア内に蓄積され、グリシン開裂酵素、ピルビン酸カルボキシラーゼや尿素回路を構成する N-アセチルグルタミン酸合成酵素、カルバミルリン酸合成酵素などを阻害することで、これらの二次的生化

Toshihiro Ohura: Division of Pediatrics, Sendai City Hospital 仙台市立病院 小児科

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

カルニチン)の低下が特徴的所見である。

白血球、線維芽細胞を用いたPCC酵素活性の測定では、患者PCC活性は正常の1-5%に低下している。また、確定診断にはPCCA、PCCB遺伝子の解析も有用である。

6. 治療と予後

1) 急性期の治療⁹⁾

a. 異化作用の防止、同化の促進

代謝性アシドーシス、高アンモニア血症の患児に遭遇したら、タンパク摂取を中止し、適切な電解質を加えた10%ブドウ糖液を120-150 mL/kg/日の速度で開始する。更に静注用脂肪乳剤も併用し、エネルギーの補給に努める。末梢血管からのエネルギー投与が確保できない場合は中心静脈ラインを確保し、高カロリー輸液(80-100 kcal/kg/日)を開始する。血糖をモニターしながらインスリンの持続点滴(0.05 U/kg/時から開始)も併用する。十分なエネルギー補給により異化作用が抑制され、同化作用が進むことでアンモニアの再上昇やアシドーシスの悪化を防ぐことができる。

b. 薬物療法

一部の代謝異常症はビタミン反応性であるので、診断が確定するまでは経静脈的に併用する。投与量の目安は、B₁(チアミン)100-200 mg/日；B₂(フラビン)100-300 mg/日；B₁₂(シアノもしくはヒドロキソコバラミン)1-2 mg/日；ビオチン10-40 mg/日である。レボカルニチンの静注(100 mg/kg/回、3-4回/日)がプロピオニルCoAの排泄に有効であるが、市販されていないので各施設で製造する必要がある。本症に合併する高アンモニア血症治療薬としてCarbaglu[®]がEUで承認されているが、我が国では未承認である。

c. 血液浄化療法

上記治療で改善しない場合や来院時昏睡などの重篤な神経症状を認める患児、アンモニア値が300 μmol/L(=510 μg/dL)以上の場合は速やかに血液濾過/透析などの血液浄化療法に移行する。血液浄化療法中も高カロリー輸液は継続する。

2) 慢性期の治療⁹⁾

a. 栄養療法

高アンモニア血症、アシドーシスが改善後できるだけ早期にタンパク摂取を開始する。プロピオニルCoAの4種の前駆アミノ酸(イソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン)は同時に必須アミノ酸でもあるので過度の制限は有害である。経口・経管摂取が可能になれば、自然タンパクは一般調製粉乳もしくは母乳で0.5 g/kg/日より開始、検査値を参考にしながら漸増し許容摂取タンパク量を決定する(通常0.6-1.5 g/kg/日)。これに4種の前駆アミノ酸を除いた特殊ミルク(雪印S-22、S-10など)やタンパク除去粉乳(雪印S-23)、粉飴などを併用し、年齢相応のエネルギー、総タンパクを投与する。経口・経管摂取が不十分な間は経静脈的グルコース、アミノ酸補給を併用する。離乳期以降は母乳、粉乳からの自然タンパク分を食事から摂取する。具体的な食事療法については母子愛育会より発行されている‘改訂2008食事療法ガイドブック アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために’を参照されたい¹⁰⁾。

本症ではしばしば食思不振を伴うが、低栄養状態が続くと異化亢進によるアシドーシス発作を起こしやすくなる。経口摂取が進まない場合は経管栄養を併用し、十分なエネルギーと適切なタンパクの補給に努めなくてはならない。過度のタンパク制限による必須アミノ酸欠乏にも注意する。目安として血中イソロイシン値が25 μmol/L(0.33 mg/dL)以下にならないように自然タンパク摂取量を調節するとよい。定期的に身長、体重、血清タンパク、アルブミン、血算、アンモニア、血中アミノ酸、乳酸、プレアルブミン、尿中ケトン体などを測定しコントロールの目安とする。

b. 薬物療法

二次性低カルニチン血症に対しレボカルニチン(エルカルチン[®]、50-150 mg/kg/日)の投与を行う。腸内細菌によるプロピオン酸の産生を抑制するためメトロニダゾール(フラジール[®]、10 mg/kg/日)を投与する。耐性菌出現を防ぐため、間欠的投与が推奨されている。

c. 肝移植

肝移植により食事療法の緩和, 食欲増進, ケトアシドーシス発作の軽減などQOLの改善が報告されている。しかし, 移植後もケトアシドーシス発作や神経症状の悪化を生じた報告もあり, 長期的予後を明らかにするためには症例の積み重ねが必要である。

d. Sick dayの対応

感染に伴う発熱や嘔吐・下痢を契機として異化作用が亢進し, 急速に致命的な高アンモニア血症や代謝性アシドーシスなどが引き起こされることがある。経口・経管で食事が摂れないときは早期より高張糖液の補液を行い, 数日間以上症状が改善しないときは迷わず中心静脈ラインを確保し, 高カロリー輸液を実施する。感染予防対策として予防接種は積極的に行うべきである。

3) 予後と合併症^{9,11,12)}

最近20年間に欧州の16の専門病院で生まれた本症例の死亡率は8%と改善している⁷⁾。しかし, 早期発見と適切な治療にもかかわらず, 年齢とともに様々な合併症が生ずることも明らかとなっている。その原因の一つとして二次性ミトコンドリア呼吸鎖酵素異常が指摘されている¹³⁾。

a. 神経系合併症

20歳以下の本症45例の解析では知能指数(IQ)が85-114と正常であったのは9%のみであり, IQ 69以下の精神発達遅滞が76%, IQ 70-84が16%に認められた⁷⁾。IQ値とアシドー

シス発作の回数が負の相関をとることも示され, 代謝不全を防ぐことの重要性が強調されている。その他運動・言語発達遅滞, 筋緊張低下, 痙攣, 錐体外路症状などの合併例が多い。頭部画像検査では脳萎縮, 基底核病変を高頻度に認める。

b. メタボリックストローク

錐体外路症状, 片麻痺, 精神状態の変化などで突然発症し, 死亡例も報告されている。MRI上大脳基底核の梗塞様変化がみられるが, 血栓症や出血などの血管病変はない。中枢神経内のプロピオン酸とその異常代謝産物の毒性により二次性ミトコンドリア機能障害が起こり, 神経細胞の壊死がもたらされると考えられている。ケトアシドーシス発作などの代謝不全の有無にかかわらず発症する。

c. 心臓合併症

心筋症やQT延長症候群が報告されている。その原因として心筋内カルニチン欠乏やミトコンドリア呼吸鎖酵素の障害が想定されている。いったん発症すると重篤であり, 早期発見のため定期的に心電図, 心エコー検査, 24時間ホルター心電図を施行する。

d. 睪炎

急性睪炎, 反復性睪炎が報告されている。腹痛, 嘔吐, 食思不振に際しては血中アマミラーゼ, リパーゼを測定し睪炎の有無を評価する。

e. 視神経萎縮

報告例は2-20歳で診断され, 神経症状の重症度や代謝不全の回数とは相関がなく, その原因は不明である。

■ 文 献

- 1) Fenton WA, et al: Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), p2165-2193. McGraw-Hill, New York, 2001.
- 2) 山口清次: タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究。平成22年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 総括・分担報告書, p3-12, 2011.
- 3) Kraus JP, et al: Mutation analysis in 54 propionic acidemia patients. J Inherit Metab Dis 35: 51-63, 2012.
- 4) Yang X, et al: Mutation spectrum of the PCCA and PCCB genes in Japanese patients with propionic acidemia. Mol Genet Metab 81: 335-342, 2004.
- 5) Yorifuji T, et al: Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. Hum Genet 111: 161-165.

- 2002.
- 6) 安藤敏幸：プロピオン酸血症. 小児内科 21(臨時増刊号): 184-186, 1989.
 - 7) Grünert SC, et al: Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 35: 41-49, 2012.
 - 8) Chapman KA, et al: Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 16-25, 2012.
 - 9) Sutton VR, et al: Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 26-33, 2012.
 - 10) 特殊ミルク共同安全事業安全開発委員会(編): 改訂2008 食事療法ガイドブック アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために, 2008. ([<http://www.boshiaiikukai.jp/milk05.html>]より申し込み可能)
 - 11) Pena L, et al: Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 5-9, 2012.
 - 12) Schreiber J, et al: Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 10-15, 2012.
 - 13) de Keyzer Y, et al: Multiple OXPHOS deficiency in the liver, kidney, heart, and skeletal muscle of patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria. *Pediatr Res* 66: 91-95, 2009.

I 糖質代謝異常

ガラクトース血症

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

Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency

Key words: ガラクトース血症, ガラクトース, 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, 新生児マススクリーニング

岡野善行

1. 概念・定義

ガラクトース代謝において先天的な酵素欠損または活性低下があって血中にガラクトースまたはガラクトース-1-リン酸 (Gal-1-P) が蓄積される場合をガラクトース血症と総称している。現在までに以下のような酵素欠損が知られている。①I型：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 (galactose-1-phosphate uridylyltransferase, McKUSICK 230400), ②II型：ガラクトキナーゼ (GALK) 欠損症 (galactokinase, McKUSICK 230200), ③III型：ウリジンジホスフェートガラクトース-4-エピメラーゼ (GALE) 欠損症 (uridine diphosphate (UDP)-galactose-4-epimerase, McKUSICK 230350)。いずれの疾患も新生児マススクリーニングによって早期発見, 早期診断されている。なかでも GALT 欠損症は最も古くから知られており, 1935年にMansonとTurnerによって初めて記載された。1956年にはIsselbacherらにより赤血球中のGALTの欠損が示され, 疾患として確立された。常染色体性劣性遺伝疾患で, その頻度は日本で1/920,000¹⁾と, 欧米の1/60,000²⁾に比較し, 約1/15である。

2. 病 因

1) ガラクトースの代謝 (図1)²⁾

ガラクトースは六炭糖であり, 生体内では多糖類, 糖タンパク質, 糖脂質, プロテオグリカ

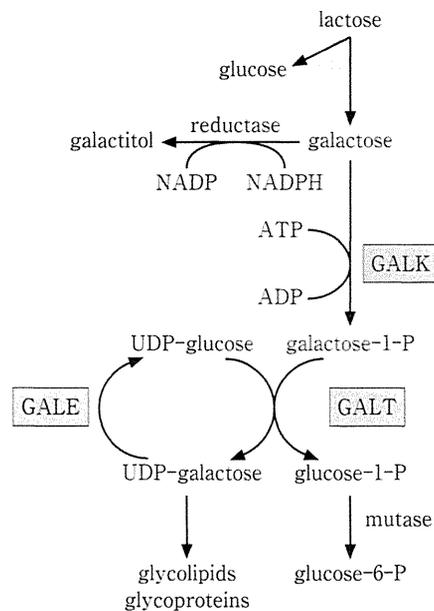


図1 ガラクトース代謝マップ

ンのような複合糖質の形で神経, 結合織などに存在している。天然の乳汁中の糖質はほとんど乳糖を構成成分としており, 乳糖は小腸粘膜上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素 (β -ガラクトシダーゼ) によってグルコースとガラクトースに分解される。門脈より吸収されたガラクトースは GALK によって Gal-1-P に代謝される。Gal-1-P は UDP-glucose (UDP-Glu) の存在下で, GALT によって glucose-1-phosphate (Glu-1-P) と UDP-galactose (UDP-Gal) となる。GALT

Yoshiyuki Okano: Okano Kodomo Clinic おかのこどもクリニック

の反応によって生成されたUDP-GalはGALEによってUDP-Gluに再び転換される。このGALEの反応は可逆性で、生理的にはUDP-Glu生成の方向に働いている。しかしガラクトース摂取制限下ではUDP-Gal生成の方向に働き、生体構成成分にガラクトースを供給する役割を果たす。

2) GALT

GALTは細菌、植物、酵母、動物などに広く存在し、ヒトの各組織、すなわち赤血球、白血球、皮膚線維芽細胞を含む多くの組織に存在している。そのKm値はUDP-Gluに対して0.125 mM、Gal-1-Pに対しては0.46 mMである。GALTはヒト胎児肝にも存在し、在胎28週で最高値となり、妊娠期間を通じてそのKm値には変化がない。新生児と成人の間では赤血球中のGALT活性には大きな違いは認められていない。

3) 異 型

GALTには正常およびほぼ完全に酵素活性がない典型例のほかに種々の残存酵素活性を示す異型が知られている。Beutlerら³⁾はマスキリーニング中に、ホモ接合体のGALT活性が正常の約50%を示す患者を発見し、発端者の名前より、Duarte異型と名づけた。これらの患者は臨床的には無症状である。このDuarte異型は欧米で約7%、米国在住黒人で2%、日本人で2%と高頻度である。このほかにも140%のGALT活性を示すLos Angeles異型、米国在住黒人に高頻度で認められ、赤血球でほぼ0%活性、白血球で数%の残存酵素活性がある異型など多数報告されている²⁾。

4) 遺 伝 子

GALT遺伝子は9p13-21に座し、そのゲノム遺伝子は全長4kbと比較的短く、11のエクソンから成り立っている。クローニングされた1.4 kbのGALT cDNAはその塩基配列から1,140 bpのタンパク翻訳領域からなり、GALTタンパクは379個のアミノ酸で構成され、43 kDaの単一サブユニットからなる。

GALT欠損症では250種以上の遺伝子変異が同定され⁴⁻⁶⁾、酵素異常の多様性が確認されている。日本人においても十数種報告されている。

白人で最も頻度が高いのは、188番目のアミノ酸であるグルタミンがアルギニンへと置換するミスセンス変異Q188Rであり、GALT欠損症対立遺伝子の約70%を占める。日本人では、現在までQ188R変異は同定されておらず、またこのように頻度の高い遺伝子変異は発見されていない。古典型GALT欠損症の遺伝子変異では、白人、日本人で共通の遺伝子変異はR333WとR333Q以外は現在まで同定されておらず、GALT欠損症遺伝子の発生源は白人と日本人では異なると考えられている。変異GALT cDNAから作製された変異タンパクのGALT活性と患者赤血球GALT活性には相関関係があり、臨床表現型と遺伝子型の間に関連が認められている。日本人で発見された遺伝子変異の中ではR333QとA199T変異は比較的軽症型を示している⁶⁾。

N314D変異はDuarte異型の原因遺伝子と報告されていたが、COS細胞への変異タンパク発現試験では正常の129%活性を示すこと、Los Angeles異型にも共通して認められたことから、その解釈に大きな混乱が生じていた。その後より詳しい遺伝子解析の結果、赤血球内GALT活性が50%であるDuarte異型ではN314DとIVS4nt-27g>c、IVS5nt-24g>a、5'側非翻訳領域(-119~-116)の4 bp欠失がリンクし、140%GALT活性を示すLos Angeles異型ではN314D変異とL218L変異がリンクしていることが明らかにされた。すなわち、N314DはGALT活性を上昇させる遺伝子多型であり、Duarte異型で認められた5'側非翻訳領域(-119~-116)の4 bp欠失が酵素活性を低下させる遺伝子変異であるとされた⁷⁻⁹⁾。このN314D変異は白人、黒人と黄色人種に共通して高頻度で認められており、また、CpGジヌクレオチド部位ではないことなどから、その起源は人類がアフリカ大陸から広がる前に発生したと推定されている。

3. 病 態

1) 臨床症状

ガラクトースとGal-1-Pが体内に蓄積する

表1 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	なし	なし
GALT欠損症	著増	著増	軽度増加
GALE欠損症	軽度増加	増加	著増
門脈-大循環シャント	増加	正常から軽度増加	
シトリン欠損症	増加	正常から軽度増加	
Fanconi-Bickel症候群	増加	正常から軽度増加	

ために発症する。特に、Gal-1-Pの蓄積は肝細胞などに強い臓器障害をもたらす。激しい症状をきたす。ほとんどの患児が生後2週以内に症状を呈する。哺乳開始後、食欲不振、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。また、黄疸、肝腫大、出血傾向をきたし、嗜眠傾向、筋緊張低下、白内障、脳症、敗血症、髄膜炎などを併発する。検査値ではガラクトース、Gal-1-P、尿中ガラクトースの上昇に加え、肝機能障害によるAST、ALTの異常、凝固異常、ビリルビン高値、血中アミノ酸の上昇(フェニルアラニン、チロシン、メチオニンなど)、そして、腎尿細管障害による代謝性アシドーシス、ガラクトース尿、アミノ酸尿などをきたす。乳糖除去ミルクを開始しなければ致死的で、治療開始が遅れた場合、精神運動発達遅滞も認められる。現在は新生児マススクリーニングにより早期発見がなされており、発症前もしくは発症初期に診断、治療されることが多い。

2) 新生児マススクリーニング

新生児マススクリーニングではGALT活性を測定するBeutler法とガラクトース量を測定するPaigen法もしくは酵素法が併用されていることが多い。

(1) Beutler法は、Gal-1-Pからribose-5-phosphateへ代謝されるときに生じるNADPHの蛍光を肉眼でとらえることによりGALT活性そのものを測定している。GALT反応以降の代謝反応は赤血球内の諸酵素を利用するので、その酵素異常(glucose-6-phosphate dehydrogenase欠損症など)によっても蛍光発色しない。

(2) Paigen法は大腸菌のガラクトース要求株とファージを利用したバイオアッセイでガラクトース、Gal-1-P、ラクトース、UDP-Galをも含めて測定している。

(3) 酵素法は、ガラクトースがgalactose dehydrogenaseに反応するとガラクトースの量に応じてNADから生じるNADHを測定している。事前にalkaline phosphatase(AP)処理を行うことで、Gal-1-Pがガラクトースへ転換され、総ガラクトース(ガラクトース+Gal-1-P)を測定することができる。Gal-1-P量は総ガラクトース(AP+)とガラクトース(AP-)の差で求められる。

(4) 糖薄層クロマトグラフィー¹⁰⁾は患者濾紙血を用いてHPTLCプレート(メルク社シリカゲル60 Art. 5641)で行い、2-アミノベンゼンホルホン酸で発色する。ガラクトース代謝産物であるGal-1-P、UDP-Gal、ラクトース、ガラクトース、グルコースの半定量を行うことができる。各ガラクトース酵素異常症の鑑別診断を行うことができる(表1)。

4. 診断と鑑別診断

1) 診断

GALT欠損症では新生児マススクリーニングのガラクトース値が高値、Beutler法で蛍光発色がないことから発見される。GALT欠損症の確定診断は赤血球中のGALT活性の測定によってなされるが、迅速な診断には濾紙を利用した酵素活性の定量測定で十分に診断的価値がある¹¹⁾。

表2 ガラクトース血症の原因

1) 肝臓への輸送経路の異常	門脈-大循環シャント	静脈管開存症, 肝内門脈-肝静脈シャント, 肝動静脈シャント, 肝血管腫, 門脈無形成, 門脈左腎シャント
2) 肝細胞内への取り込みの異常	Fanconi-Bickel 症候群	
3) 肝臓での処理能力の異常	遺伝性ガラクトース血症	I型 galactose-1-phosphate uridylyltransferase 欠損症 II型 galactokinase 欠損症 III型 UDP-galactose 4-epimerase 欠損症
肝内胆汁うっ滞症		
先天代謝異常症: シトリン欠損症, 高チロシン血症など		
特発性新生児肝炎		
ウイルス性新生児肝炎		
肝内胆管低形成, 減少症		
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症		

2) 鑑別診断

ガラクトース血症はガラクトース代謝酵素 GALT, GALK, GALE 欠損症だけでなく, 乳糖が小腸で分解吸収され, 肝で代謝を受ける経路の異常によっても生じる。すなわち, ①肝臓への輸送経路の異常, ②肝細胞内への取り込みの異常, ③肝臓での処理能力の異常について鑑別する必要がある¹⁹⁾。そのため, 表2に示したような鑑別診断を行う。

a. 血中ガラクトース値と酵素活性

遺伝性ガラクトース血症の場合には総ガラクトース値は20mg/dLを超えていることが多い。GALK欠損症ではGal-1-Pの非検出とガラクトースの著増がある。ただし, 正常児のGALK活性は月齢により大きく変化し, 新生児期はGALT活性より高く, 生後3-6カ月以降低下する。そのため, 新生児期には濾紙血でGal-1-Pが検出されるが, 正常児においても, 生後3-6カ月以降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。また, Beutler法(GALT活性)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。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。

b. 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入る。門脈-大循環シャントではこの腸肝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。

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。

c. 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, Fischer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。

d. 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, β_2 ミクログロブリン高値である。

3) 出生前診断

ヨーロッパを中心に行われた出生前診断の結果は以下のごとくである¹⁹⁾。①培養羊水細胞を

用いた GALT 活性測定では 11/50 例で欠損症と診断されている。②絨毛細胞による酵素診断では 5/23 例で欠損症であった。③GC-MS による羊水中ガラクトールの検索では 11/36 例に異常高値が認められ、本法の特徴として羊水穿刺後 1-2 日以内に結果を得ることができる。

5. 治療と予後

1) 治療

直ちにガラクトース除去ミルクにするとともに、対症療法を行う。凝固機能が低下している場合にはビタミン K や新鮮凍結血漿の投与を行う。非抱合型ビリルビンの上昇は重篤ではないが、低アルブミン血症をきたしやすいので、核黄疸には注意を要する。輸血を必要とする場合にはその前に GALT 測定用サンプルを採取する必要がある。通常の場合、治療開始後 1-2 週間で症状の改善をみる。すなわち、吐乳、下痢はなくなり、体重増加が認められ、黄疸、肝脾腫も消失する。白内障もその消失には時間がかかるが、ほとんどの場合改善する。

新生児、乳児期には大豆乳(ボンラクト、ソーヤミルク)や乳糖除去ミルク(ラクトレス、ラクトースフリー)を使用する。離乳期以降では乳製品と乳糖を含む食品の摂取を禁止する。肉類は原則として許容されるがレバーは禁止する。ただし、乳糖、牛乳、脱脂粉乳は食品中に非常に広く使用されているので、離乳期以後使用する市販食品についてはその組成を確認する必要がある¹⁴⁾。例えば食パン(1-2%)、風味調味料(1-15%)、ソーセージ(1%)、冷凍食品、スープ、ベビーフード加工食品などに含まれている。なお野菜、果物類は一般的に乳糖を含まないが、トマトやスイカなどはガラクトースを比較的多く含有するので注意が必要である。

患者は生涯食事療法を必要としているため、1歳までは毎月、学童期までは2-4カ月ごと、それ以降も定期的な経過観察が必要である。血中ガラクトース、Gal-1-P、尿中ガラクトール、肝機能、一般検尿、身体発育、精神運動発達、言語発達、脳波、白内障、骨密度などの検

査を行う。コントロールの良否はGal-1-Pでは濾紙血で5mg/dL以下、0.5 μ g/g Hb以下とされている。GALT欠損症患者ではGal-1-Pとガラクトースが内因性に産生されるため、無乳糖下でも血中ガラクトース、Gal-1-Pと尿中ガラクトールは検出される。このGal-1-Pの蓄積が後述する長期合併症の原因であるといわれている。

女性患者では卵巣機能不全をきたすことが多いため、10歳頃よりFSH、LH、エストラジオールの内分泌学的検査と専門医による評価および治療が必要となる。

2) 予後

Waggonerら¹⁵⁾によると生後2カ月以内に食事療法を開始した群とそれ以降に開始した群では明らかに精神運動発達に差があり、早期発見、早期治療の重要性は明らかである。しかしながら、GALT欠損症では早期診断と治療、その後の良好なコントロールにもかかわらず、年齢の経過とともに遅発症状—認知障害、卵巣機能不全、運動失調、精神遅滞などが発症し、長期的には決して予後良好な疾患とはいえない。経年的に発達指数は低下し、約350例の患者の予後調査では1-2歳のDQが97であったのが16歳以上ではIQが81と低下する。特に、言語障害は一般的に認められている。進行性の神経症状、筋緊張低下、振戦、失調性歩行、運動失調なども報告され、GALT欠損症特有の小脳機能障害を生じるとされている。実際、CT、MRIでは髄鞘化障害と小脳萎縮が報告されている。成長については小児期から思春期までは低身長であることが多いが、最終的には正常範囲内となる。80%以上の女性患者で卵巣機能不全が認められ、過小または無月経をきたし、不妊となるものも多い。GALT欠損症患者である女性が妊娠した場合、Gal-1-Pは胎盤を通過しないために、新生児(ヘテロ保因者)は母体のGal-1-Pの影響を受けず、その後の発育も正常である。妊娠中、母親への治療であるガラクトース除去以外には、胎児への特別な治療法は必要がないとされている。男性の性腺機能はほぼ正常である。