

スクが高いとされる。

4) ベタイン (サイスタダン[®]) (推奨度 B)

年長児においてはベタインが併用されることが多い^{5), 14), 15)}。ベタイン内服によりホモシステインの再メチル化を促進しメチオニンに代謝することとで、結果としてホモシステインを低下させることができる (この場合、血中メチオニン値は上昇するためコントロールの基準はホモシステイン値を使用する)。投与量は 11 歳以上には 1 回 3 g、11 歳未満には 1 回 50 mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、適宜増減する。ベタイン投与のみでホモシステイン値をコントロールすることは多くの場合困難であり¹⁶⁾、食事療法との併用が必要である¹⁷⁾。ベタイン療法中に脳浮腫をきたした症例が報告されている。高メチオニン血症がその原因として推察されているため、ベタイン投与中のメチオニン値は 15 mg/dL (1000 μmol/L) 以下にすることとされている^{18), 19)}。

・葉酸*、ビタミン B12* (推奨度 C)

血中葉酸、ビタミン B12 値が低い場合には、適宜補充する。

8. 遅発例への対応

新生児マス・スクリーニング時に、ミルクの摂取が不十分であったことなどから血中メチオニン値が基準値以下となり (マス・スクリーニングすり抜け例)、学童・思春期以降に下記の症状から診断される例がある (その意味においては「遅発例」と表現するよりは、「自然経過例」と解釈すべきものである)。また未実施例 (本邦での 1970 年代以前の出生例、マス・スクリーニングを実施していない地域での出生例) にも注意が必要である^{21), 22)}。

① 水晶体亜脱臼、マルファン症候群様体型にて本症を疑われた場合の対応

以下の可能性を考えて鑑別を行う。

- ・ マルファン症候群²⁰⁾
- ・ CBS 欠損症
- ・ CBS 欠損症以外のホモシスチン尿症
 - 1) メチオニン合成酵素欠損症：血中メチオニンは低値
 - 2) メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 欠損症：血中メチオニンは低値
 - 3) ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症 (コバラミン代謝異常症 C 型²³⁾ など)：血中メチオニンは低値。尿中にメチルマロン酸の排泄

マルファン症候群の診断基準にある診察・画像診断に加え、「血中アミノ酸分析」「血中総ホモシステイン」「尿中アミノ酸分析」「尿中有機酸分析」を実施する。

知的障害などの症状がある場合には CBS 欠損症 (およびそれ以外のホモシスチン尿症)

を念頭において、上述の検査を実施する。この場合も「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80 μ mol/L) 以上」および「血中総ホモシステイン：60 μ mol/L 以上」を満たせば、CBS 欠損症と確定してよい。

治療については 7-③と同様に実施する。

②若年性脳梗塞などにて本症を疑われた場合の診療ガイドライン

不整脈（心房細動など）、血管奇形（脳動脈瘤、モヤモヤ病）、血管炎、抗リン脂質抗体症候群などの鑑別疾患に、CBS 欠損症（マス・スクリーニング見落とし例、実施されていない例¹¹⁾）、CBS 欠損症以外のホモシステニン尿症を加え、「血中アミノ酸分析」「血中総ホモシステイン」「尿中アミノ酸分析」「尿中有機酸分析」を実施する。

知的障害、水晶体亜脱臼、マルファン様体型などの症状を認める場合には CBS 欠損症（およびそれ以外のホモシステニン尿症）を念頭において、上述の検査を実施する。この場合も「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80 μ mol/L) 以上」および「血中総ホモシステイン：60 μ mol/L 以上」を満たせば、CBS 欠損症と確定してよい。

治療については 5-2) と同様に実施する。

9. 確定診断後のフォローアップ指針

①一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）

評価は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3 か月に 1 回は行う。

- ・身長、体重測定
- ・血漿アミノ酸分析、血漿総ホモシステイン
- ・末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目
- ・その他：上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

②神経学的評価（推奨度 C）

- ・発達チェック：年 1 回程度
- ・頭部 MRI の評価：1 回/1-3 年程度。脳梗塞症状を呈した場合には適時
- ・てんかん合併時：脳波検査も年 1 回程度行う。

10. 成人期の患者の課題

①治療の継続

7-③の治療は一生涯を通じて行う必要がある。フェニルケトン尿症の治療とは違い、年齢により治療維持目標値が変わることはない。

若年成人以降では血栓予防のためアスピリン*、ジピリダモール*の投与がなされているが、長期的効果に関しては評価が定まっていない（推奨度 C）。

②妊娠と出産

成人女性において妊娠、出産は血栓症発症のリスクが高い。低容量アスピリンの妊娠期を通じた内服および妊娠第3期から出産後6週間の低分子ヘパリン投与による血栓予防**が提案されている^{24), 25)} (推奨度C)。

④ 医療費の問題

本疾患の罹患者は、低タンパク食品の購入、ベタイン服用、定期的な検査など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

資料 1 暫定的治療指針¹⁰⁾

	メチオニン (mg/kg/day)	シスチン (mg/kg/day)
0～6 ヶ月	40	150
6 ヶ月～1 歳	20	150
1 歳以後	10～15	150

上記の摂取メチオニン・シスチン量を一応の目安として食事療法を開始し、空腹時血中メチオニン量が1.0 mg%〔注：1 mg/dL (67 μmol/L)を指す〕以下に保たれるよう摂取メチオニン量を定める。維持量は症例により個体差があるので、特に治療開始1ヵ月間はできるだけ頻回に血中メチオニン値を測定し、さらに臨床症状、体重増加、血清蛋白値、血色素値に留意する。治療開始1ヵ月以後も週1回程度血中メチオニン値を測定しながら治療を続けることが望ましい。特に治療開始1～2ヵ月間は専門病院に入院して治療方針を確立することが必要である。蛋白源は低メチオニン・高シスチン乳〔注：現在これに対応した特殊ミルクは雪印メチオニン除去粉乳(S26)のみ〕を基本とし、不足分のメチオニンは自然蛋白（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）の形で補給する。定期的に身体発育値、DQ・IQ、肝機能、血小板粘着度、脳波、眼科所見（水晶体偏位）等を観察しながら治療を続ける。

資料 2 ホモシスチン尿症の治療指針の一部改定（ホモシスチン尿症の治療に関するお知らせ）¹²⁾

新生児マス・スクリーニングで発見され、ホモシスチン尿症の確定診断後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、生後6ヵ月時に入院させて普通食にした後、ピリドキシン40 mg/kg/日を10日間経口投与し、血中メチオニン、ホモシスチン値の低下を調べ、反応があれば投与量を漸減し、有効な最小必要量を定め継続投与する。反応がなければピリドキシンを一旦中止して、食事療法を再開する。体重が12.5kgに達する2～3歳児に入院させて普通食にした後、ピリドキシン500 mg/日の経口投与を10日間試み、反応の有無を再度確認する。また、ピリドキシン継続投与中は、定期的に末梢神経伝導速度など、末梢神経機能の電気生理学的検査によってニューロパチー発症の早期発見に努める。

文献

- 1) Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York: McGraw Hill; 2001b:2016-40.
- 2) Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 157:3-32, 2011
- 3) Picker JD, Levy HL, et al. Gene Review: Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>
- 4) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 37:1-31, 1985
- 5) Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis* 20:295-300:1997
- 6) 勝島史夫、坂本修、勝島由利子 ほか 日本人におけるシスタチオニン β 合成酵素欠損症の遺伝子解析 *日本小児科学会雑誌* 109:1205-1210:2005
- 7) Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. *Mol Genet Metab*. 107:253-256, 2012
- 8) Linnebank M, Lagler F, Muntau AC, et al. Methionine adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency with concurrent hyperhomocysteinaemia: two novel cases. *J Inher Metab Dis*. 28:1167-1168, 2005
- 9) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr*. 162:317-322, 2003
- 10) 多田啓也、大浦敏明、北川照男、松田一郎、川村正彦、和田義郎 先天性代謝異常症の治療指針 -新生児マス・スクリーニングの対象疾患- *日本小児科学会雑誌* 81:84-845:1977
- 11) 伊藤道徳 ベタインと NTBC *小児内科* 33:968-971:2001
- 12) 多田啓也 ホモシチン尿症の治療に関するお知らせ *日本小児科学会雑誌* 99:598, 1995
- 13) Shoji Y, Takahashi T, Sato W, et al. Acute life-threatening event with rhabdomyolysis after starting on high-dose pyridoxine therapy in an infant with homocystinuria. *J Inher Metab Dis*. 21:439-440, 1998
- 14) Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, et al. Homocystinuria—the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. *N Engl J Med*. 309:448-453, 1983

- 15) Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab* 88:201-207:2006
- 16) Sakamoto A, Sakura N. Limited effectiveness of betaine therapy for cystathionine β synthase deficiency. *Pediatr Int* 45:333-338, 2003
- 17) Singh RH, Kruger WD, Wang L, et al. Cystathionine β -synthase deficiency: effects of betaine supplementation after methionine restriction in B6-nonresponsive homocystinuria. *Genet Med*. 6:90-95, 2004
- 18) Yaghami R, Kashani AH, Geraghty MT, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine β -synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 108:57-63:2002
- 19) Devlin AM, Hajipour L, Gholkar A, et al. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr* 144:545-548:2004
- 20) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 47:476-485, 2010
- 21) Mulvihill A, Yap S, O'Keefe M, Howard PM, et al. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *J AAPOS*. 5:311-315, 2001
- 22) 鈴木圭、村上謙介、富田隆治、鈴木保宏、高橋昇、倉橋幸造、大浦敏博、西嶋美知春 脳梗塞を契機に診断されたホモシスチン尿症の1成人例 *脳と神経* 56:781-784:2004
- 23) Heil SG, Hogeveen M, Kluijtmans LA, et al. Marfanoid features in a child with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (CbIC type). *J Inherit Metab Dis*. 30:811, 2007
- 24) Yap S, Barry-Kinsella C, Naughten ER. Maternal pyridoxine non-responsive homocystinuria: the role of dietary treatment and anticoagulation. *BJOG*. 108:425-428, 2001
- 25) Vilaseca MA, Cuartero ML, Martinez de Salinas M, et al. Two successful pregnancies in pyridoxine-nonresponsive homocystinuria. *J Inherit Metab Dis*. 27:775-777, 2004

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 坂本修

委員長 深尾敏幸

2014年12月24日版

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（GAL EまたはEP）によりUDP-グルコースへと変換される（図1）¹⁾。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（GAL E）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性疾患である¹⁾。

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²⁻⁵⁾。

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²⁻⁴⁾。

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^{6)、7)}。

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¹⁾。

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⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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 か月をめどに造影 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Ⅰ型

食事療法：診断後ただちに乳糖制限を開始し、食事療法是生涯続ける。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かを確認する。（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 ガラクトース血症Ⅱ型

食事療法：Ⅰ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かを確認する。（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 ガラクトース血症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 Inherit 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, GS Gubbels, et. al., Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. J Inherit Metab Dis, 34:357-366, 2011

7) GS Gubbels, JA Land. et al., Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: role of FSH dysfunction and timing of the lesion. J Inherit 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

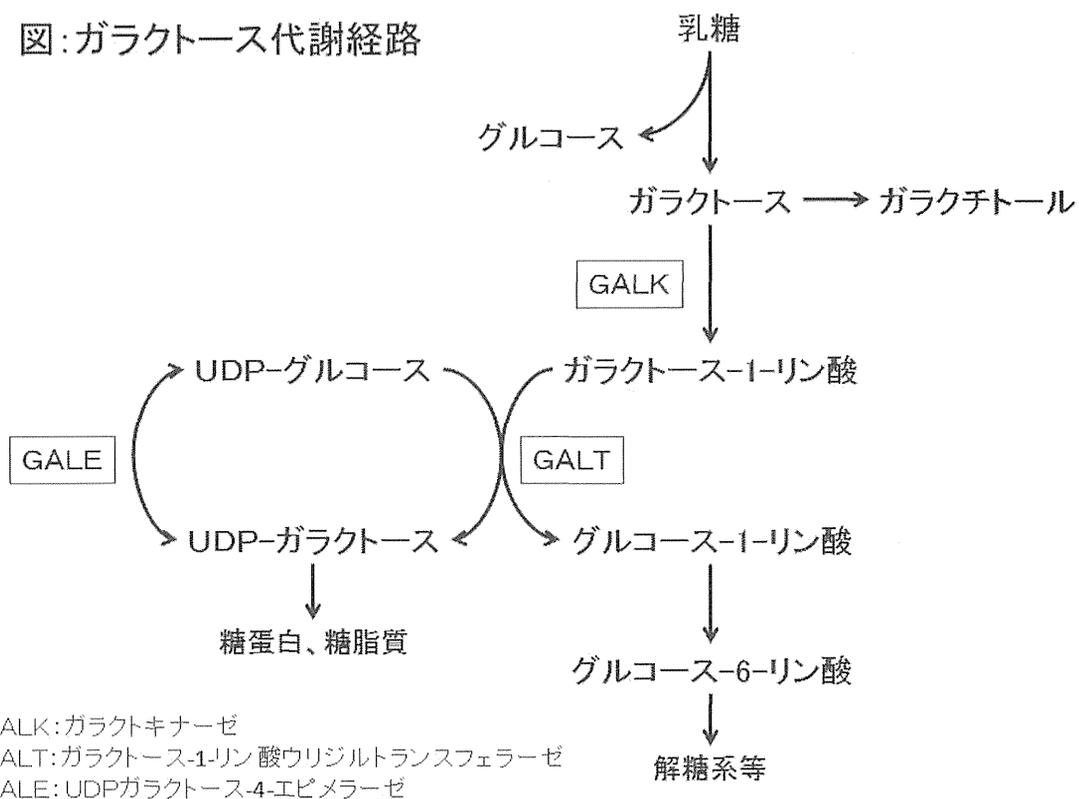
日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

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



疾患名：シトリン欠損症

- ・ シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)
- ・ 成人発症 II 型シトルリン血症 (adult-onset citrullinemia type 2, CTLN2)

1. 疾患概要

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員を構成する(図1)。リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルでは細胞質基質のNADHは酸化されてNAD⁺になり、ミトコンドリアマトリックスのNAD⁺が還元されてNADHを生成することで、細胞質で生じたNADH還元当量のミトコンドリアへの輸送に関与する(1), (2), (3)。細胞質基質のNAD⁺は解糖系によって用いられる。

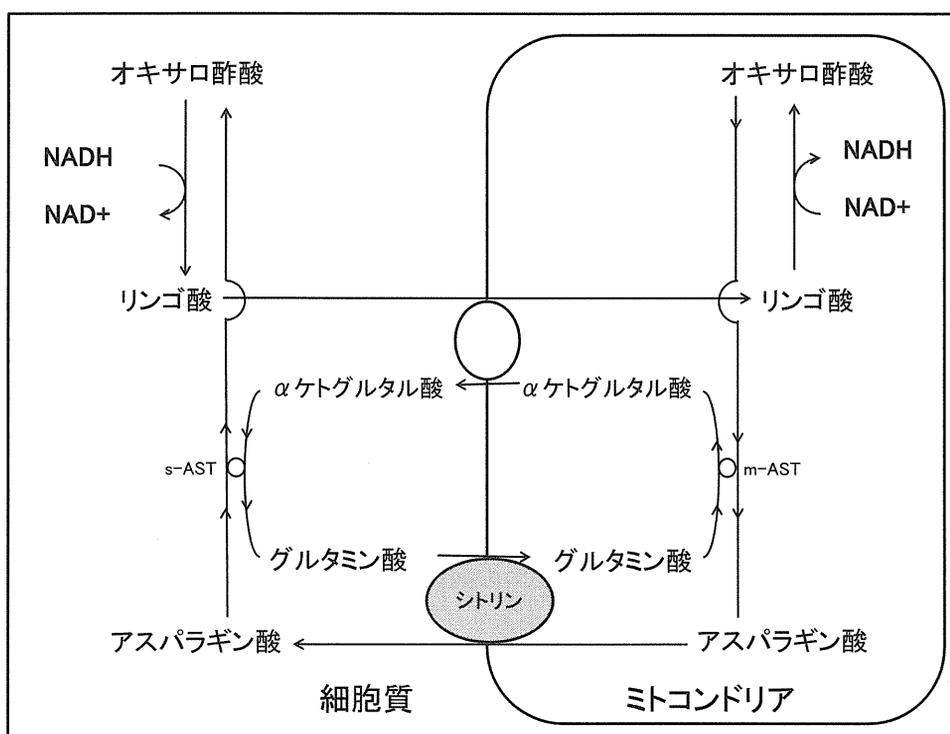


図1 リンゴ酸・アスパラギン酸シャトル

シトリンの機能低下による細胞質内NADHの蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。過剰な糖負荷により細胞質のNADH過剰・NAD⁺枯渇状態に陥るため、糖類を嫌う食癖はこれを避けるための自己防衛反応と考えられる(4)。

シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* である(5)。シトリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるところが大きく、日本人患者では代表的な11個の変異で変異頻度の95%を占める(6), (7)。

シトリン欠損症は東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。本邦での保因者頻度は1/65であり、理論上の有病率は1/17,000となる(6)。CTLN2の発症頻度は1/10万であり、シトリン欠損症の約20%の患者がCTLN2を発症することとなる。CTLN2を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関

与が推定されているものの、いまだ明確ではない。

2. 臨床病型

シトリン欠損症は年齢依存的に2つの病型を推移することが知られている。新生児から乳児の病型である NICCD、および成人期の CTLN2 である (8), (9), (10)。

この間に「見かけ上健康」な適応・代償期がある。この時期の病態・病型を FTTDCD (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency) と呼ぶ場合もある (3)。

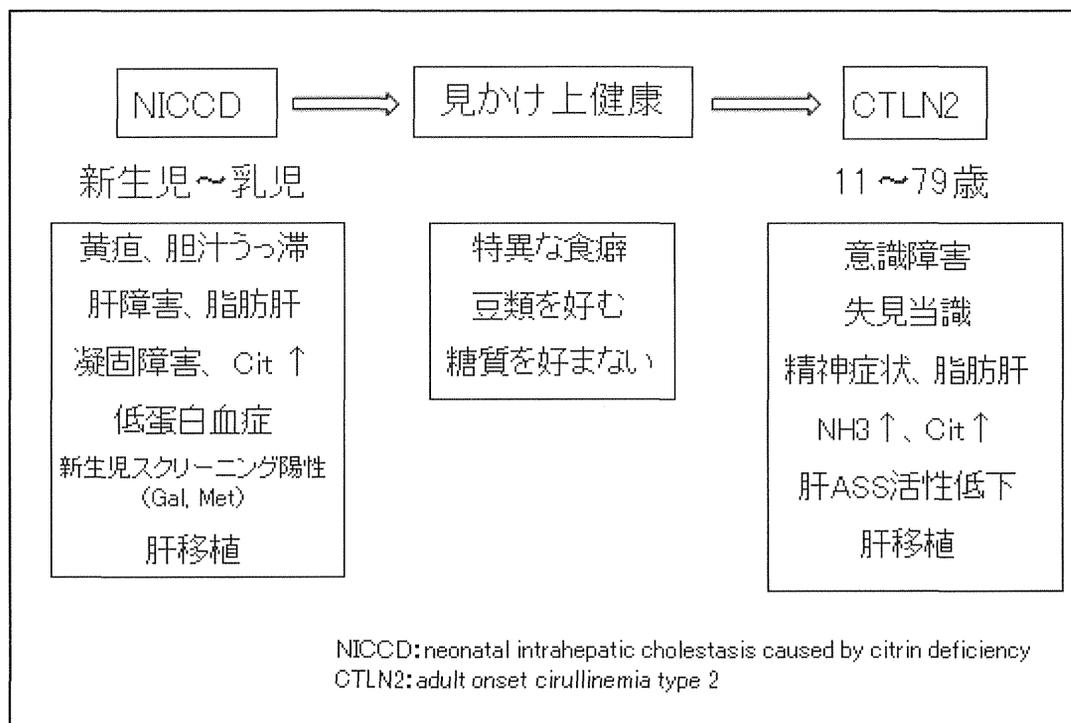


図2 シトリン欠損症の年齢依存性の二つの病態

3. 診断基準

- ① 遺伝子解析**： *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因変異を認める
日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める
 - ② 末梢血でのウエスタンブロット**： シトリンタンパクが検出されない
- ① もしくは②を認めるものを確定例とする。

4. 新生児期に本症を疑われた場合 (NICCD) の診療ガイドライン

1) 概論

この時期には新生児マススクリーニング陽性を機に精査受診となるもの（以下、新生児マススクリーニング群）のみならず、遷延性黄疸が受診の契機となるもの（以下、遷延性黄疸群）が多く、マススクリーニング群と遷延性黄疸群の症例数の比はおおよそ 4 : 6 である (11)。

新生児マススクリーニング群では複数の血中アミノ酸（シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニンなど）や血中ガラクトースの一過性の上昇を呈することが多い(12), (13), (14)。遷延性黄疸群では胆汁うっ滞〔総胆汁酸上昇(100 nmol/mL以上)、直接ビリルビン上昇〕のため、胆道閉鎖症や新生児肝炎との鑑別が重要となる(15)。そのほかの以下の症候が認められることがある。

- ・体重増加不良(16)
- ・肝機能障害
- ・凝固能低下、低タンパク血症
- ・AFP 高値(17), (18)
- ・脂肪肝（腹部エコー、腹部 CT、肝生検など）(15)

2) 診断

参考となる検査所見

上記の症候に関する検査として以下を実施する。

- ・血中アミノ酸(*)：シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニン値の上昇、スレオニン/セリン比の上昇
- ・血中ガラクトース(**)
- ・肝、胆道系検査(*)：総胆汁酸上昇(100 nmol/mL以上)、直接ビリルビン上昇、肝トランスアミナーゼ上昇
- ・凝固系検査(*)：凝固能低下
- ・総タンパク(*)、アルブミン(*)：低タンパク血症
- ・AFP(*)：高値
- ・腹部エコー(*)、腹部 CT(*)：脂肪肝

新生児マススクリーニング群ではその特徴的な症状・検査データが揃えば、NICCD が強く疑われる。遷延性黄疸群では、新生児マススクリーニング群に比して受診時期が数週遅いため血中アミノ酸やガラクトースの上昇の時期を逸していることがしばしばあり、NICCD の診断に至るまでに時間がかかる傾向がある。

鑑別疾患として以下の疾患が挙がる。

①新生児期に黄疸をきたす疾患

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) 新生児肝炎

②新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患

- 1) ガラクトース血症：別項（ガラクトース血症）を参照
- 2) 門脈体循環シャント：別項（ガラクトース血症）を参照

③シトルリン上昇をきたす疾患

- 1) シトルリン血症 I 型：別項（シトルリン血症 I 型）を参照
- 2) アルギニノコハク酸尿症：別項（アルギニノコハク酸尿症）を参照

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3) 治療

・中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT) [特殊ミルク(明治 721:特殊ミルク事務局に申請して入手)もしくは市販品] (推奨度 B)

胆汁うっ滞があっても吸収がよく、脂肪酸β酸化系からエネルギーを産生できる中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)を使用する

・ガラクトース制限

高ガラクトース血症や肝機能障害が遷延している場合にはガラクトースを制限する(11), (19), (20), (21), (22) (推奨度 B)

例 1：蛋白質加水分解 MCT 乳(森永 ML-3)

特殊ミルク事務局に申請して入手

MCT が添加され、ガラクトースは除去されている

現時点の適応症はのう胞性線維症

例 2：乳糖除去ミルク(市販品) 100 mL+MCT オイル(市販品) 2mL

・脂溶性ビタミン投与(20) (推奨度 B)

胆汁うっ滞が遷延する場合は以下のビタミン製剤を内服する事がある。

ビタミン A (チョコラ A) 100-500 IU/kg/日

ビタミン D (アルファロール) 0.01-0.1 μg/kg/日

ビタミン E (ユベラ顆粒)

軽症 5-10 mg/kg/日・中等症 20-50 mg/kg/日・重症 50-100 mg/kg/日

ビタミン K (ケイツーシロップ) 2 mg/週 - 5 mg/日

・利胆剤(20) (推奨度 B)

胆汁うっ滞が遷延する場合は、ウルソデオキシコール酸(ウルソ顆粒)(5-15 mg/kg/日)(20)を投与する

・新鮮凍結血漿(FFP) (推奨度 B)

著明な凝固能異常がある場合に必要となる場合がある。

・肝移植(推奨度 C)

症例の多数は軽快するが、一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要する場合がある(17), (18), (23), (24)。

- ・高カロリー輸液（推奨度 E）使用の禁忌

原因不明の肝不全、遷延性の凝固異常などで NICCD が鑑別にあがった場合には、（糖質による）高カロリー輸液の使用は禁忌である（ブドウ糖濃度 5%を使用する）。

5. 幼児期以降に本症を疑われた場合（適応・代償期）の診療ガイドライン

1) 概論

この時期には「見かけ上健康」とされるが、下記のような非特異的な症状を呈することが多い。

- ・慢性肝障害(25)、肝腫大
- ・体重増加不良、低身長
- ・易疲労感
- ・低血糖(26)
- ・高脂血症
- ・胃腸障害
- ・けいれん
- ・膵炎

この時期に認められる「特異な食癖（糖質を嫌い、高蛋白・高脂質を好む）」の具体例は下記のような内容である。

- ・米飯。麺類（ラーメン、そば、パスタ、うどん等）があまり食べられない
- ・肉、魚、豆腐、チーズ、豆を好む
- ・肉・魚であっても、みりんなどでの味付けしたもの(照り焼きなど)は好まない
- ・甘味として生クリームを好み、あんこ等の和菓子は好まない
- ・飲み物として牛乳、茶を好み、ジュース（リンゴジュースなど）は好まない

2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3) 治療

- ・高脂肪・低炭水化物食（推奨度 B）

前述のように「特異な食癖」は、単なる「好き嫌い」ではなく、自己防衛反応であると考えられるため、それを矯正するべきではない（推奨度 B）。症例解析では、この場合の摂取エネルギー比は蛋白：脂質：糖質＝15-25：40-50：30-40 となることが知られている（日