

## 非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症に関する研究

分担研究者： 和田 陽一（東北大学・病院・助教）

### 研究要旨

本研究班の対象 47 疾病のうち新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 に含まれていない非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、およびガラクトース血症のうちガラクトース血症 II 型、III 型、IV 型の診療ガイドラインの草案を作成した。ガラクトース血症 IV 型は 2018 年に新しく報告された病型であるため、小児慢性特定疾病に関する疾病名の明示化に関する要望を行った。

### 研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

呉 繁夫、東北大学大学院 医学系研究科  
小児病態学、教授

大浦 敏博、仙台市立病院 臨床検査科、医師

菊池 敦生、東北大学病院 小児科、助教

齋藤 寧子、大崎市民病院、医員

### A. 研究目的

先天代謝異常症は個々の疾患頻度が非常に低い希少疾患ばかりであり、かつ専門性の高い医学的管理を必要とすることが多いため、最新の知見を踏まえ経験豊富な医師により標準化された指針は臨床医にとって有益である。これまで本研究班では新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019などを作成・出版することで、先天代謝異常症の診療の質向上に寄与してきた。本研究では、今までのガイドラインでカバーできなかった非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症の診療ガイドラインを作成することにより各疾患の診療の質向上に資すること、また2018年に本研究班のメンバーが中心となって世界に先駆けて新しく報告したガラクトース血症の新規病型であるガラクトース血症IV型の患者支援を目的とした。

### B. 研究方法

データベースなどを通じて文献検索を行い、各疾患に関連した近年の知見や研究成果を収集し、内容を詳細に検討した。また当研究班の班会議において議論・検討したうえで、非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症の診療ガイドラインの草案を作成した。ガラクトース血症II型、III型に関しては、新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015を参考とした。またガラクトース血症IV型について、小児慢性特定疾病の対象疾患となり得るかどうかを研究班内で検討した。

### C. 研究結果

非ケトーシス型高グリシン血症のガイドライン案においては、リポ酸や鉄硫黄クラスター関連の異常によるグリシン開裂酵素の活性低下を原因とする症例において、非ケトーシス型高グリシン血症に典型的な髄液/血漿グリシン濃度の上昇といった生化学的所見を認めるものの、退行や視神経萎縮といったミトコンドリア病で見られるような非典型的な症状を呈する類似疾患の報告<sup>1,2</sup>に触れ、疾患の鑑別に有用な情報を追加した。また難治性てんかんに対する有効性が注目されているケトン食に関して、非ケトーシス型高グリシン血症に対しても臨床的な有用性を示す

報告<sup>3,4</sup>が散見されるため、Grade Cとして推奨を追加した。

ガラクトース血症の病型診断は、これまで血中ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸値のパターンに基づいて行われていた。しかし新規に発見されたガラクトース血症IV型はガラクトース血症II型と同様のガラクトースプロファイルを呈するため、両者を区別し正確な病型診断を行うためには遺伝学的検査または酵素活性測定が必要であることを明記した。ガラクトース血症III型に関して、重症型である全身型が臨床的に問題になるが、重症型は *GALE* 遺伝子の p. V94M バリエーションとの遺伝子型-表現型の関連が示唆されており<sup>5</sup>、遺伝子解析による同バリエーションの検出は臨床的に重要な意義を持つことから、診断基準に遺伝学的検査を追記した。

ガラクトース血症II型においては、新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015に言及されている血中ガラクトース値の推奨範囲は、主症状である白内障の予防という観点では不十分である可能性が示唆された<sup>6</sup>ため、管理目標値を5 mg/dLから1 mg/dLへ変更することを検討した。

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症は、糖新生系の障害によって幼少期に死亡するような重篤な症例が報告されていたが、次世代シーケンサーなどの網羅的遺伝子解析の発展により、低血糖発作などをきたすものの神経学的合併症なく長期生存を認める例など、過去の報告よりも軽症型の報告が相次いでいる<sup>7-9</sup>。頻回食による飢餓の予防や異化亢進時の早期のブドウ糖輸液などで発症予防ができることから診断的価値は高いため、以前から研究的に行われていた酵素活性測定に加え、確定診断における遺伝学的検査の重要性を強調した。

ガラクトース血症IV型に関しては上述の通り2018年に報告された新規疾患であるが、他のガラクトース血症と同様、年齢が増加しても乳糖の負荷によって血中ガラクトースの上昇を認めること、ガラクトース上昇に伴うと考えられる合併症として白内障を認めた症例が存在すること、乳糖制限による長期的な食事管理が必要であること、眼科領域を含めた医療的フォローアップが必要であ

ることから、小児慢性特定疾病として必要な以下4項目(①慢性に経過する疾病であること、②生命を長期にわたって脅かす疾病であること、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること)を満たすと判断した。そこで本研究班内で小児慢性特定疾病の疾病調査票を作成し、疾病名の明示化(疾病名の外出し)を日本小児科学会の小児慢性・指定難病委員会に要望として提出した。

#### D. 考察

近年の知見の集積により、ガラクトース血症における遺伝学的検査の臨床的重要性が高まっている。正確な臨床診断は適切な診療体制に繋がるため、生涯を通じた長期的な管理を要する先天代謝異常症において臨床的有益性は大きく、ガラクトース血症に関する遺伝学的検査が今後保険収載されることが期待される。

#### E. 結論

非ケトosis型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症に関するガイドライン草案を作成した。またガラクトース血症IV型において小児慢性特定疾病の疾病名の明示化に関する要望を提出した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

#### <参考文献>

1. Baker PR 2nd, Friederich MW, Swanson MA, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in *LIAS*, *BOLA3* and the novel gene *GLRX5*. *Brain* 2014;137(Pt 2):366-79.

2. Habarou F, Hamel Y, Haack TB, et al. Biallelic Mutations in LIPT2 Cause a Mitochondrial Lipoylation Defect Associated with Severe Neonatal Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2017;101(2):283–90.
3. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2012;16(5):509–13.
4. Kava MP, Robertson A, Greed L, Balasubramaniam S. Ketogenic diet, a potentially valuable therapeutic option for the management of refractory epilepsy in classical neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report. *European journal of clinical nutrition* 2019;73(6):961–5.
5. Costa FD, Ferdinandusse S, Pinto C, et al. Galactose Epimerase Deficiency: Expanding the Phenotype. *JIMD reports* 2017;37(4):19–25.
6. Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Mönch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011;34(2):399–407.
7. Adams DR, Yuan H, Holyoak T, et al. Three rare diseases in one Sib pair: RAI1, PCK1, GRIN2B mutations associated with Smith–Magenis Syndrome, cytosolic PEPCK deficiency and NMDA receptor glutamate insensitivity. *Mol Genet Metab* 2014;113(3):161–70.
8. Santra S, Cameron JM, Shyr C, et al. Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting with acute liver failure following gastroenteritis. *Mol Genet Metab* 2016;118(1):21–7.
9. Vieira P, Cameron J, Rahikkala E, et al. Novel homozygous PCK1 mutation causing cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting as childhood hypoglycemia, an abnormal pattern of urine metabolites and liver dysfunction. *Mol Genet Metab* 2017;120(4):337–41.