

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

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 の対象疾患であったガラクトース血症 I 型は難病指定されているが、近年のエビデンスの蓄積や医療技術の発展に伴って内容の一部に関する改訂が望まれている。また、2018 年にガラクトース血症の新規病型として IV 型が報告されたことにより、ガラクトース血症 IV に関する疾患の全体像の解明も必要とされている。分担研究者および研究協力者は、ガラクトース血症 I 型の個票修正案を立案・提出するとともに、ガラクトース血症 IV 型の全体像解明に向けた全国的調査研究を実施した。また、災害等の緊急時に必要な特殊ミルク供給体制を検討した。さらに、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、ガラクトース血症 II 型、ガラクトース血症 III 型、ガラクトース血症 IV 型に関する診療ガイドライン案を完成させており、パブリックコメントの後に出版予定である。

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、宮城県立こども病院、院長
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、教授
齋藤 寧子、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、大学院生
戸恒 恵理子、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、大学院生

医療として矛盾しない内容となるような改訂案を作成する必要があると考えた。

ガラクトース血症に対する治療として、病態の原因物質であるガラクトース代謝関連物質が体内に蓄積しないようにするため、乳糖またはガラクトースを制限することが以前から行われている。ヒトにおける外因性の乳糖の主な源は、母乳や人工乳などの乳製品である。したがって、乳糖成分を除去した乳糖除去ミルクが治療用のミルクとして選択されており、患者にとっては必要不可欠の栄養源である。しかしながら、2011年の東日本大震災や2016年の熊本地震などが記憶に新しいが、今後は南海トラフ地震も発生が危惧されているように、日本においては特に地震などの災害発生事案が多い。そこで事前に治療用ミルクの代替案や供給優先度などを確認および検討しておくことで、緊急時にもスムーズに対応できる体制を構築することを目的とし、ガラクトース血症に対する治療用ミルクの緊急共有に関して検討した。

A. 研究目的

ガラクトース血症は先天的にガラクトースの代謝経路における酵素異常を有する先天代謝異常症のひとつである。欠損酵素に応じてI型からIV型までが認識されており、そのうちI型のみが指定難病に指定されている。しかしながら、昨今の様々な新規エビデンスの蓄積や、網羅的遺伝子解析などの医療関連技術の革新的な進歩により、ガラクトース血症I型の記載内容に関して必ずしも現在の医療の実際を反映したものとは言えなくなっている。そこで我々は難病個票の内容を見直し、現在の標準的

ガラクトース血症IV型は2018年に本研究班のメンバーが中心となり、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¹。ゲノムデータベースなどを利用した研究では8万出生に1例程度の発生率が見込まれたが²、実際に新生児マススクリーニングで陽性となって発見されている頻度や実際の臨床像など不明な点が存在する。分担研究者と研究協力者は、AMED難治性疾患実用化研究事業の「難プラ標準レジストリー」を使用し、新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改定に向けたエビデンス創出研究（以下笹井班）と連携し、ガラクトース血症IV型の全国調査を行った。

B. 研究方法

ガラクトース血症I型の難病個票の修正案の作成、および災害時などに特殊ミルクを緊急に供給する必要性についての検討に関して文献的レビューを行った。

ガラクトース血症IV型の全国調査は、全国の新生児マススクリーニング精査担当施設・全国マススクリーニング会議参加施設・中核病院小児科・地域小児科センターのうち、529施設に調査を依頼した。調査内容は各施設におけるガラクトース血症IV型の症例数を確認し、1例以上を診療している場合には以下の項目を中心にアンケート調査を行った。

年齢・性別・出生歴(妊娠週数、出生体重、身長、頭囲)・周産期合併症・白内障の有無(診断時年齢や外科的介入の有無など)・急性新生児疾患の有無・胆汁うっ滞や肝機能障害の有無・脳症の有無・易感染性の有無・低血糖の有無・発達障害の有無・卵巣機能不全の有無・骨代謝異常の有無(骨折歴や25OHビタミンD値など)・ガラクトース関連代謝物質の測定値(ガラクトース・ガラクトース-1-リン酸・ガラクトール)・乳糖またはガラクトース制限の開始や期間

また、原因不明のガラクトース高値の症例を診療している場合には、必要に応じてガラクトース血症の病型診断に関する補助を行った。なお、ガラクトース血症IV型の

全国調査については東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に承認を得た後に実施した(承認番号：2021-1-759)。

C. 研究結果

ガラクトース血症I型の個票の修正案として作成した、主な修正部位のみを以下に記載する。

(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。疾患特異的な検査として遺伝子解析も行われる。

ガラクトース血症I型：GALT欠損症

ポイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに40～50mg/dL以上となることが多い。

①ポイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。

①酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定で異常高値を示す(ガラクトース-1-リン酸；15mg/dL以上)もの。

②ポイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。

③遺伝子解析でGALT遺伝子に遺伝子変異を認めるもの。

「遺伝子解析は一般的には行われていない。」の文言は削除した。

(4) 鑑別診断

①ガラクトース血症II型：ガラクトキナーゼ欠損症

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-リン酸を検出せず、ガラクトキナーゼ活性低下またはGALK1遺伝子に遺伝子変異を認めるものしないもの。

②ガラクトース血症III型：UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

ポイトラー法正常で、酵素活性測定によ

ってガラクトース-1-リン酸がガラクトースよりも優位に上昇し、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ活性低下またはGALE遺伝子に遺伝子変異を認めるもの。

③ガラクトース血症IV型:ガラクトースムタローゼ欠損症

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸が極めて低値または検出せず、ガラクトースムタローゼ活性低下またはGALM遺伝子に遺伝子変異を認めるもの。

④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。

⑤門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。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。

⑥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。

⑦ファンコニー・ビッケル (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。

⑧G6PD欠損症

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。

診断のカテゴリー

診断の根拠となる特殊検査の①に加え、かつ②または③のいずれかを満たし、鑑別疾患を除外できるものをDefiniteとする。

ガラクトース血症IV型の全国調査について529施設に調査を依頼したところ、79.6%の施設から回答を得た。合計で39例のガラクトース血症IV型の症例を把握することができた。臨床症状の内訳の概要として肝腫大が3.0%、体重うっ滞が5.7%、肝機能障害が22.9%、白内障が8.8%、発達障害が2.8%のガラクトース血症IV型の症例において確認された。全例が新生児マススクリーニングを契機にフォローアップされて診断に繋がっていたが、新生児時点でのガラクトース値が6 mg/dL以下の症例が2例、8 mg/dL以下の症例が7症例存在することが明らかになった。調査の詳細については、さらに検討と議論を重ねているところである。

災害時などに特殊ミルクを緊急に供給すべきか否かについて、ガラクトース血症を対象疾患として検討および調査を行った。現在特殊ミルク事務局が一括管理している特殊ミルクにおいては、「ガラクトース除去フォーミュラ（可溶性多糖類・ブドウ糖含有）110、明治」のみがガラクトース血症に対する治療用ミルクとしての主な適応が記載されている。特殊ミルクの中には代替となるミルクは存在しなかった。しかし乳糖不耐症などに対して用いられており、一般に市販されている以下のミルクは、乳糖除去ミルクとして利用可能であった。

ノンラクト（森永乳業）

ボンラクト（和光堂）

ミルフィー（明治）

ニューMA-1（森永乳業）

上記製品のいずれかが乳糖除去ミルクとして供給できるのであれば、災害時に緊急的に「ガラクトース除去フォーミュラ（可溶性多糖類・ブドウ糖含有）110、明治」を供給する体制を優先的に構築せずとも、乳糖除去を継続して治療を継続できる可能性が高いと考えられた。

D. 考察

ガラクトース血症I型の難病個票においては、特に診断の根拠となる特殊検査・鑑別疾患・診断のカテゴリーについてアップデートが望ましいと考えられた。AMED笹井

班が実施している遺伝子診断補助業務において、ガラクトース血症I型を含むガラクトース血症の診断に関する遺伝子解析は、全国の主治医から継続的に多数依頼があるのが実情である。先天代謝異常症では疾患特異的な検査として、代謝関連物質の測定・酵素活性測定・遺伝子解析が主に診断や診断補助の検査として実施されており、ガラクトース血症においても病型の確定診断には酵素活性測定・遺伝子解析が必要不可欠である。しかし酵素活性測定は、I型に関しては定性法であるポイトラー法が一部の新生児マススクリーニング検査実施施設で行われているものの、研究的検査として非保険対象で各施設の自己負担により実施されている。定量法が実施可能なキットも近年発売されたが、こちらも非保険である。さらにポイトラー法は偽陽性や偽陰性、また軽症型と重症型の判定が困難な場合があり、遺伝子解析による多角的なアプローチが重要である。II型・III型・IV型においても酵素活性測定および遺伝子解析に関する現状は同様であり、特にII型とIV型は代謝関連物質のパターンが酷似していることから、酵素活性測定または遺伝子解析によってしか鑑別することができない。ガラクトース血症は稀な疾患であること、また、酵素活性測定は準備や操作が煩雑であり継続的に実施する障壁が高いことから、ガラクトース血症における酵素活性測定は商業ベースでの扱いは困難が予想される。しかし遺伝子解析は次世代シーケンサーの出現により実施コストが下がり、スループットが高まっている。事実、かずさDNA研究所では遺伝子パネルを用いたガラクトース血症に対する遺伝学的検査が受託可能となっており、実施可能性は担保されている。以上より、新生児マススクリーニングの対象疾患であるにも関わらず確定診断に必要な検査項目が保険収載されていないガラクトース血症において、適切に病型を鑑別して正確に診断をつけて管理やフォローアップに反映させるために、遺伝子解析を始めとした遺伝学的検査の保険収載が期待されることである。

先天代謝異常症患者の治療には、体内で過剰に蓄積して病的な影響を及ぼす栄養素の摂取を抑え、また過度に不足することによって体に悪影響をきたす栄養素を適切に摂取するために、特殊ミルクによる食事療法が行われることがあり、疾患によっては治療の必要不可欠な内容である。しかしながら薬価収載品は2品目のみであり、登録ミルクでは半分が、また登録外ミルクでは全てが企業負担によって賄われており、安定供給が担保されているとは必ずしも言い難い状況である。さらに災害などの非常時には生産および供給体制の破綻が懸念されるため、事前に緊急性の高い品目の選定や体制の見直しに繋がる本検討は、患者の健康を守る重要な試みである。生命予後に直結する製品の優先度が高いことは間違いがないが、前述の通り代替手段が複数存在するガラクトース血症においても、疾患特異的な対応ではないが事前に対策すべき点は存在する。具体的には、調乳せずとも使用可能な液体ミルクの検討、リアルタイムに把握可能なミルクの在庫管理システムなどが挙げられる³。いずれも非常時のみならず、平時においても有用な製品やシステムと思われる。より優れたシステム構築は、いつ発生してもおかしくない予測不可能な災害発生への備えも見据えた状況においても、望ましいと考えられる。

ガラクトース血症IV型は今回の全国調査によって、疾患像の相当部分が示される予定である。世界での報告例はまだ少なく、臨床症状や実際の発症頻度などは十分に解明されていない。日本から世界に先駆けて報告されたガラクトース血症IV型の疾患プロフィールが明らかになることは、ガラクトース血症の全体像の解明に近づくことであり、今後のガラクトース血症に従事する医療関係者にとって重要な報告になることが期待されている。特にガラクトース血症は基本的に乳糖制限を中心とした食事管理によって不可逆的な障害発生を予防できる新生児マススクリーニングの対象疾患であることから、今後は研究結果に基づいたガラクトース血症IV型の疾患像も踏まえて、

ガラクトース血症に対する新生児マススクリーニングの適切な実施について再考する契機になると考えられる。病型に応じた適切な管理やフォローアップのために、ガラクトース血症に対する遺伝学的検査が保険診療に導入され、施設や地域に依らず適切に病型診断できる体制が望まれる。

E. 結論

近年のエビデンスの蓄積や医療技術の発展を反映させ、ガラクトース血症I型の個票の修正案を検討立案した。さらにガラクトース血症の新規病型であるIV型の疾患の全体像解明も進んでおり、今後はスクリーニング・検査・治療を含めたガラクトース血症に対する診療に関する質の向上がさらに期待される。災害時などの緊急時の特殊ミルク供給体制を検討することは、平時においてもより望ましいシステム構築に繋がる可能性がある。また、非ケトosis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、ガラクトース血症II型、ガラクトース血症III型、ガラクトース血症IV型に関する診療ガイドラインは、今後臨床現場で希少疾患の診療の様々な場面に携わる方々にとって有益な情報源のひとつとして期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

和田 陽一、市野井 那津子、菊池 敦生、呉 繁夫

β -galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation in type IV galactosemia

第63回日本先天代謝異常学会学術集会

2022年11月24日～11月26日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

<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. 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).

3. 坂本 修. 先天代謝異常症患者のミルクとその備蓄. 小児科診療 2014年, (1)63-66.