

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 （国立大学法人東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師）

研究要旨

最新のエビデンスに基づきガラクトース血症 I 型の診断基準案を作成し、日本先天代謝異常学会ガイドライン委員会および日本先天代謝異常学会の承認を得た。ガラクトース血症 IV 型の全国調査を完了し、研究結果を纏め、英文学術誌に投稿した。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を発刊した。

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、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、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、教授
市野井 那津子、東北大学病院 小児科、助教
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

A. 研究目的

非ケトーシス型高グリシン血症は、グリシン開裂酵素の活性低下を原因として全身性にグリシンが蓄積する先天代謝異常症である。典型的には生後数日で無呼吸・意識障害・吃逆などの急性症状を来すために、集中治療を要する。急性期を逸した後も、重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどを来し、長期的な神経学的合併症を生じる。近年の医療の発展により、生命予後は改善してきているとされ、また長期生存例も存在することが知られているが、まとまった報告は少ない。実際の報告としては最長でも12歳までの研究¹や、最長で26歳

だが中央値は4.6歳の研究²など、青年期から成人期にわたる長期生存例およびその家族が現在どのような課題に直面しているのかは現在明らかではない。そこで分担研究者らは、近年の文献をレビューし、長期生存例の課題を検討した。

ガラクトース血症とは、ガラクトースの代謝酵素の活性が低下することを原因とする先天代謝異常症である。ガラクトース血症の中で最も古くから認識されている病型がガラクトース血症I型であり、新生児期の消化器症状・急性肝不全・大腸菌による敗血症を中心とする急性症状によって致死的になりうるが、早期に乳糖を除去できれば長期生存も期待できる(citation)。一方で、乳糖に由来するガラクトースは糖鎖修飾の基質として使用されることなどから、乳糖の過剰な制限は神経学的発達に悪影響を及ぼしうる可能性も指摘されている(citation)。したがって、ガラクトース血症I型においても病型を層別化して対応やフォローアップを個別化する必要があるため、定量的な残存酵素活性評価や、遺伝子型の決定が重要である。遺伝子解析は昨今のシーケンス技術の革新的発展によって、パネル解析を中心とした網羅的なアプローチが可能なツールとして臨床現場でも広く使用されるようになってきており、実際に

多くの疾患に対する遺伝学的検査が保険診療で可能である。しかしながら、ガラクトース血症に対する遺伝子解析は保険適応になっていない。推測される理由のひとつとして、指定難病の診断基準に関して遺伝子解析の必要性の記載が乏しいことが考えられている。そこで最近の文献をレビューし、現在の臨床の実情に即したガラクトース血症I型の診断基準となるように検討を行った。

ガラクトース血症IV型の全国調査に関する目的、方法、および結果の一部に関しては、令和4年度の厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書にも記載したため、重複する部分は省略した。

B. 研究方法

非ケトーシス型高グリシン血症（nonketotic hyperglycinemia, glycine encephalopathy）およびガラクトース血症I型（Galactosemia, Galactosemia type I, Type I galactosemia, Galactose-1-phosphate uridylyltransferase, GALT, GALT deficiency）に関してPubmedで検索し、「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」または「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 Part2 2019年版未収載疾患編」でカバーされていない論文を中心にレビューした。

C. 研究結果

非ケトーシス型高グリシン血症の長期生存例に関する自然歴の詳細を報告した、新たな論文は同定されなかった。しかし、以前報告されていたケトン食に関する少数例の報告^{3,4}に加え、新たな論文が報告されていた⁵。Shelkowitzらは、安息香酸を、ケトン食および減量した安息香酸に変更したという点に注目し、非ケトーシス型高グリシン血症の6症例について後方視的に検討した。ケトン比3程度のケトン食を実施したところ、2名は嘔吐などの副作用によって中断せざるを得なかったものの、けいれん発作の回数や程度が改善した例が3例で

あり、血漿中グリシン濃度の低下もみられていた。しかし脳脊髄液中のグリシン濃度は、安息香酸等の他の治療法と同様に、正常化しなかった。

ガラクトース血症I型に関する2017年の国際ガイドライン⁶では「赤血球中のGALT酵素活性の測定（欠損または有意な低下）、および／またはGALT遺伝子解析によって診断を確認すべきである」という記載がある。2018年にアメリカ臨床遺伝学会から発行されているガラクトース血症に対する臨床検査診断に関する論文においても、ガラクトース血症I型の診断におけるGALT活性の重要性とともに、遺伝子解析による病型分類の有用性などが記載されている⁷。

確かにガラクトース血症I型の古典型と呼ばれる最重症型の症例は血中ガラクトースや血中ガラクトース-1-リン酸は著明に上昇するため推定しうるものの、生後数日に急性肝不全や敗血症などの症状を呈することが多く、補液や中心静脈栄養によって集中管理された場合には乳糖制限を意図してなくとも乳糖以外の栄養素のみが投与されることとなり、血中ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸は低下するため、偽陰性を招きうる。さらに、赤血球輸血を要した場合には血液製剤由来の赤血球がGALT酵素活性を示すために偽陰性となりうる。実際に複数の症例が報告されており⁸ガラクトース・ガラクトース-1-リン酸・GALT酵素活性では除外診断が充分できない可能性が考えられる。GALT酵素活性は一般的に乾燥血液濾紙の赤血球を用いて測定されることが多いが、特に夏季などの湿気が多い時期では活性が非常に低下しやすく、偽陽性が多いことが知られている。

GALT遺伝子解析は生殖細胞系列の変化を捉えるために、前述のような偽陰性といった影響を懸念しなくてよい。さらに、表現型との関連も示されており、病型を含めた確定診断に非常に有用である⁹。病型診断や予後推定には残存酵素活性を定量することが望ましいが、日本で主に行われているGALT酵素活性測定はボイトラー法という定性法であるため残存酵素活性が定量できないため、遺伝子解析による病型推定は生涯

を通じた管理方針に影響を与えうるため、患者および患者家族への負担を適切に管理するには必要といえる。2024年現在では、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業の新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝学的診断ネットワークと持続可能なレジストリを活用したリアルワールドエビデンス創出研究研究班（代表：濱崎考史 先生）を通じて依頼すれば、研究班を通じた解析を検討してくださるものの、あくまで研究班であることから、時限的な体制であることは否定できない。ただし、かずさDNA研究所がガラクトース血症に対する遺伝子解析を自費検査として受託しており、すでに遺伝子解析を実施できる体制自体は整っている。以上から、下記のように診断基準の変更案を作成した。

【前診断基準】

＜診断基準＞

Definiteを対象とする。

（１）臨床症状：略

（２）一般検査所見：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。

（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、ボイトラー法により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。

ガラクトース血症I型：GALT欠損症

ボイトラー法、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ボイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。

②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）ものの。

遺伝子解析は一般的には行われていない。

（４）鑑別診断：略

【診断のカテゴリー】

診断の根拠となる特殊検査の①かつ②を

満たし、鑑別疾患を除外できるものをDefiniteとする。

【診断基準案】

＜診断基準＞

Definiteを対象とする。

A. 症状・臨床所見：略

B. 検査所見

１．血中ガラクトース値および血中ガラクトース-1-リン酸値が上昇する。または血中総ガラクトース値が上昇する。
注：ガラクトース非制限下では血中ガラクトース値、血中ガラクトース-1-リン酸値は40～50mg/dL以上となることが多いがガラクトース制限によって低下し、継続的なガラクトース制限によって基準値範囲内に低下しうること留意する。

２．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、卵巣機能不全を認める。

C. 遺伝学的検査

１．定性法（ボイトラー法）または定量法により、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）活性の低下または消失を認める。

２．遺伝子解析でGALT遺伝子に病原性変異を認める。

D. 鑑別診断：略

E. 診断のカテゴリー

Bの1に加え、Cの1またはCの2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。

上記の診断基準案は日本先天代謝異常学会のガイドライン委員会で承認され、日本先天代謝異常学会の学会承認も得た。

本報告書作成時点では英文雑誌に投稿後査読中であるため詳細は割愛するが、ガラクトース血症 IV 型の全国調査では、最終的に合計 40 名の症例を同定することができた。眼科的検索の有無が確認できた 38 例のうち 4 例にあたる 10.5%が白内障を呈しており、調査終了時点では 1 例は水晶体混濁が改善していなかった。

D. 考察

今回発刊されたガイドライン改訂案作成現在までにおいて、非ケトosis型高グリシン血症の長期的な経過を報告した新たな論文はなかったが、ケトン食の有効性に関する新しい報告があり、難治性のけいれん性発作に対する効果が確認された。非ケトosis型高グリシン血症では難治性てんかんを起こすことが知られており、安息香酸やデキストロメトर्फアンなどでは効果が充分でないことが多く、有効な選択肢が増えることは望ましい。ただしケトン食にも副作用は知られており、消化器症状・活気不良・低血糖などを起こすことがあり、中断せざるを得ない場合もある。さらに中枢神経系のグリシン代謝を改善させる効果は想定されておらず、実際に脳脊髄液中のグリシン濃度も十分に低下していなかった。現在行われている治療法のアンメット・メディカル・ニーズを把握することは将来的な創薬や検査法開発に繋がる可能性があるため、今後の調査において重要な点であると考えられた。

ガラクトース血症I型はガラクトース血症の病型の中で最も重症であり、急性症状は早期の乳糖除去でのみ改善しうること、かつ長期的に多彩な合併症を来しうることから、正確に診断することが重要である。近年の文献でも、現在の臨床現場においてガラクトース血症I型を正確に診断するためには遺伝子解析が必要不可欠であることが確認できた。診断基準の改訂案は日本先天代謝異常学会ガイドライン委員会および日本先天代謝異常学会の承認を得ることができたため、指定難病などにも反映されることが期待される。

国際ガイドラインにも遺伝子解析の重要性が記載されているように、疾患特異的な検査によって診断を確定するだけでなく、近年の遺伝子解析は網羅的なアプローチが可能となっていることも鑑別を進めるうえで大切である。実際に、血中ガラクトースが高値を示す疾患はシトリン欠損症など複数あるが、疾患特異的な検査はやはり遺伝子解析である。複数の疾患を同時にアプローチできることによって、確定診断と疾患の

鑑別が容易になることは明らかである。ガラクトース血症I型の診断基準が変更され遺伝子解析が保険診療で用いられるようになれば、医療者だけでなく、患者の負担も軽減されることも考えられる。

ガラクトース血症IV型では10.5%が白内障を呈していたことは、今後新たな研究の可能性を示唆している。特に代謝経路で隣に位置する酵素の欠損症であるガラクトース血症II型とは、ガラクトース代謝物のプロファイルが類似しており、疾患同士の対照による特徴付けが可能な疾患である。実際に両者は遺伝子解析などの遺伝学的検査による鑑別が必要不可欠である。ガラクトース血症IV型の発見時点での臨床情報や分子機構に基づく、ガラクトース血症IV型はガラクトース血症II型に比べて軽症であると予想されたが¹⁰、ガラクトース血症IV型は2019年に報告された新たな疾患単位であるため、ガラクトース血症II型と直接比較可能なデータは存在しない。実際にガラクトース血症IV型においても乳糖制限によって水晶体混濁の改善が得られずに手術を要した症例も報告されているため¹²、特に乳児期のような乳糖摂取量が多い時期において安易な乳糖制限の解除は避けるべきと推察される。また、ガラクトース血症II型では50～75%が白内障を来したという報告があるが¹¹、20年以上前の症例がほとんどであり、アドヒアランスが不良であった症例も多く含まれていることから、現在の日本におけるガラクトース血症II型の状況と判断して単純に外挿することはできない。現在の日本におけるガラクトース血症II型の白内障発症率が判明すれば乳糖制限の治療効果を推察できることになり、逆にガラクトース血症IV型の本来の自然歴を推察できる可能性がある。もちろん同一の酵素欠損症ではないものの、ガラクトース代謝物のプロファイルは類似しており、蓋然性は高いと思われる。今回の40症例の集計では症例数が限定的であったため白内障の発症要因は検討できなかった。今後もデータを蓄積していくだけではなく、様々な角度でエビデンスを構築していくことが可能であると考えられる。

E. 結論

非ケトーシス型高グリシン血症、およびガラクトース血症I型に関する近年の報告をレビューし、非ケトーシス型高グリシン血症に関してはケトン食の有効性を示唆する報告によって今後の調査研究案の検討を、ガラクトース血症I型に関しては主に遺伝子解析に関する現状を反映した診断基準案を作成した。ガラクトース血症IV型に関して全国調査結果を纏め、論文投稿の段階まで到達した。特に非ケトーシス型高グリシン血症およびガラクトース血症に関しては、来年度に具体化した計画を立案し、成人期を含めた課題の表在化と解決に向けた調査を本研究班のメンバーと共に実施していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

和田陽一

ガラクトース血症 IV 型(ガラクトースムタロターゼ欠損症)の発見と疾患概念確立
日本小児科学会雑誌, 127 巻, 679-684, 2023 年

2. 学会発表

齋藤寧子, 和田陽一, 市野井那津子, 中島葉子, 味原さや香, 村山圭, 香川礼子, 田中藤樹, 沼倉周彦, 濱崎考史, 菊池敦生, 大浦敏博, 呉繁夫
Clinical picture of galactosemia type IV by nationwide survey in Japan
第 64 回日本先天代謝異常学会, 大阪, 2023 年 10 月 5 日~7 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. Hoover-Fong, J. E. *et al.* Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* **63**, 1847-1853 (2004).
2. Hennermann, J. B., Berger, J., Grieben, U., Scharer, G. & Hove, J. L. K. V. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J. Inherit. Metab. Dis.* **35**, 253-261 (2012).
3. Cusmai, R. *et al.* Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neuro* **16**, 509-513 (2012).
4. Kava, M. P., 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. *Eur. J. Clin. Nutr.* **73**, 961-965 (2019).
5. Shelkowitz, E. *et al.* Ketogenic diet as a glycine lowering therapy in nonketotic hyperglycinemia and impact on brain glycine levels. *Orphanet J. Rare Dis.* **17**, 423 (2022).
6. Welling, L. *et al.* International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* **40**, 171-176 (2016).

7. Pasquali, M., Yu, C. & Coffee, B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* **20**, 3-11 (2018).
8. Malone, J. I., Diaz-Thomas, A. & Swan, K. Problems with the new born screen for galactosaemia. *BMJ Case Rep.* **2011**, bcr0120113769 (2011).
9. Berry, G. T. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. *GeneReviews* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>.
- 最終アクセス日 : 2024 年 3 月 30 日
10. Timson, D. J. Type IV galactosemia. *Genet Med* **21**, 1283-1285 (2018).
11. Hennermann, J. B. *et al.* Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **34**, 399-407 (2011).
12. Yazici, H., Canda, E., Altınok, Y. A., Ucar, S. K. & Coker, M. Two siblings with galactose mutarotase deficiency: Clinical differences. *Jimd Reports* **63**, 25-28 (2022).