

免疫血清分野

尿一般分野

病理分野

細胞診分野

血液一般分野

生化学分野

先天性代謝異常分野

微生物分野

ガラクトース血症

～新生児マススクリーニングで赤ちゃんの未来を守る～

検査科 生化・免疫係（先天性代謝異常担当）

はじめに

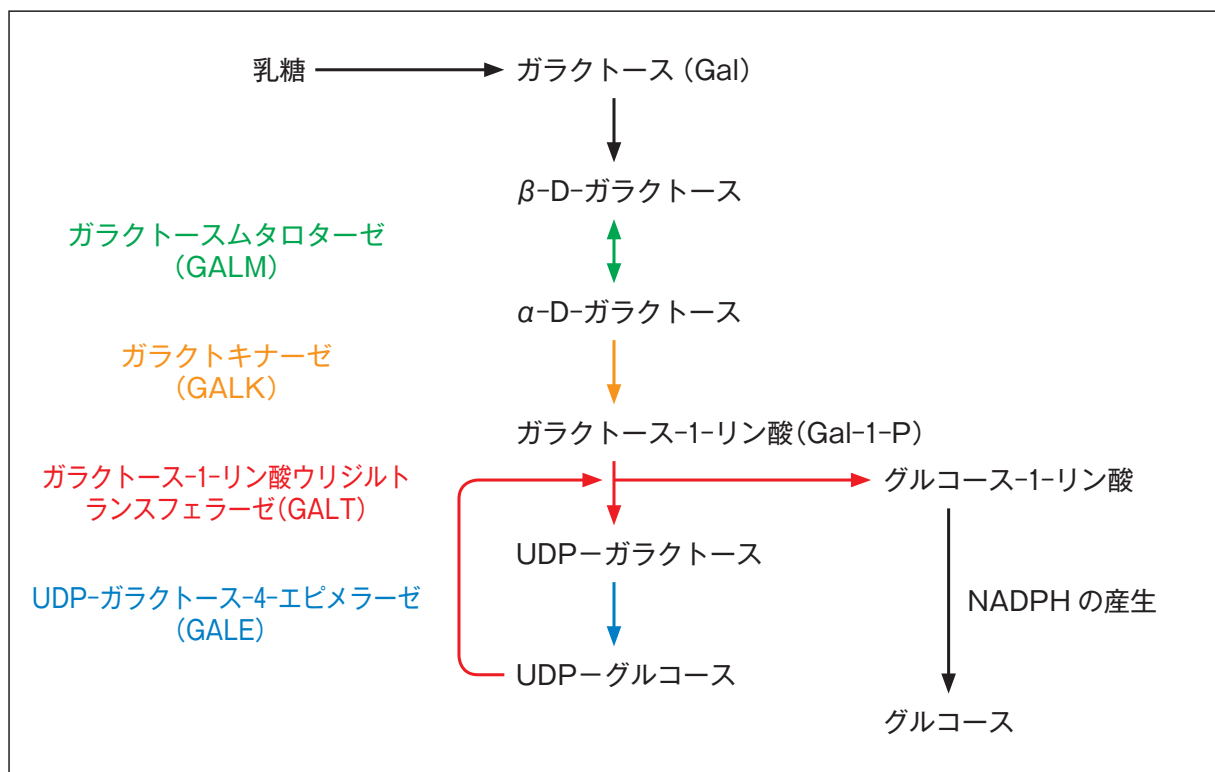
新生児マススクリーニングとは、新生児における先天性の代謝異常を早期発見し、早期治療につなげることで、重篤な障害を予防する事業です。現在、日本で行われている新生児マススクリーニングは、内分泌疾患と先天性代謝異常症の20疾患を対象に行われています。

今回はこれらの疾患の中から、糖代謝異常症のガラクトース血症について紹介します。

1. ガラクトース血症とは

母乳やミルク中の主要な糖質である乳糖は、腸内でグルコースとガラクトースとして吸収され、門脈を通過して肝臓へ運ばれます。ガラクトースは肝細胞の酵素によってほぼ完全に代謝され、体循環系にはほとんど流出しません。ガラクトース血症は、ガラクトース代謝に必要な酵素の活性低下によって血中ガラクトース濃度が高値となる先天性の疾患で、異常のある酵素の種類によって病型が分類されます。以前は3つの病型に分類されていましたが、2018年に新たな酵素の欠損によるガラクトース血症が日本で発見され、現在は4つの病型に分類されています。

<ガラクトースの代謝>



<新しいガラクトース血症の発見>

GALM 欠損症（ガラクトース血症Ⅳ型）が、遺伝子解析により2018年にわが国で発見されました。これまでの、原因不明とされていた高ガラクトース血症の相当数を占める可能性があるといわれています。

症状は GALK 欠損症（ガラクトース血症Ⅱ型）に類似しており、ガラクトース高値が持続すると白内障を合併しますが、知的障害や肝機能障害といった、全身の合併症は報告されていません。これまでに報告されているガラクトース血症Ⅳ型はすべて日本国内の症例であり、ガラクトース除去が行われているため、全くの無治療の場合での自然歴は明らかになっていません。

日本での頻度は、8万人に1人と推定されています。広島県では、2019年に1人の患児が発見されました。

2. 症状と国内頻度

I 型(GALT 欠損)… 母乳やミルクを摂取することで、嘔吐、下痢、黄疸などが出現
進行性の肝障害、白内障 **※最も重症度が高い病型**
1/184万人

II 型(GALK 欠損)… 若年性白内障
1/89万人

III 型(GALE 欠損)… ほとんどが無症状
1/16万人

IV 型(GALM 欠損)… 若年性白内障
1/8万人

3. 治療

ガラクトース血症が疑われたら、母乳や通常の粉ミルクを制限し、乳糖とガラクトースが除去された治療用ミルクを使用します。

I 型、II 型、IV 型と診断された場合、恩賜財団母子愛育会「特殊ミルク事務局」を通じて、ガラクトース除去ミルクが無料で提供されています。

III 型では、ガラクトース-1-リン酸 (Gal-1-P) が 20.0mg/dL 以上の場合に治療用ミルクを一時期使用しますが、ほとんどの症例が軽快するため、経過観察となります。

4. 検査

当検査センターでは、以下の検査を行っています。

(1) ボイトラー法

グルコース-1-リン酸 (Glc-1-P) からグルコース (Glc) に代謝される過程で産生される NADPH が紫外線照射で蛍光を発することを利用し、目視により判定する検査法 (定性法)。

Gal-1-P ウリジルトランスフェラーゼ活性を蛍光の有無で判定し、ガラクトース血症 I 型を鑑別します。

- 判定** 蛍光あり：正常
 蛍光なし：異常 →再採血を依頼します。
 再採血検体でも異常と判定された場合、**精密検査**が必要となります。

注意：血液ろ紙の乾燥が不十分であったり、高温や多湿であると酵素活性が低下し、偽陽性となることがあります。

(2) 酵素法

蛍光マイクロプレートリーダーによりガラクトース濃度を測定する検査法（定量法）。

- ① 濾紙血液中のガラクトース（Gal）を定量します。
- ② アルカリホスファターゼを添加し、Gal-1-P を Gal に変換し、Gal+Gal-1-P の総量（総ガラクトース：T-Gal）を定量します。
- ③ Gal、T-Gal の値から Gal-1-P を算出します。

- 判定** Gal 3.0mg/dL 未満 かつ
 Gal-1-P 12.0mg/dL 未満 →正常
- Gal 3.0mg/dL 以上 または
 Gal-1-P 12.0mg/dL 以上 →再採血を依頼します。
 再採血検体でも再検査基準値を超えた場合は、**精密検査**が必要となります。
- Gal 10.0mg/dL 以上 または
 Gal-1-P 20.0mg/dL 以上 →**精密検査**が必要となります。

〈各病型における検査結果の特徴〉

	ポイトラー法	酵素法		
	蛍光の有無	Gal	T-Gal	Gal-1-P
I型	なし（異常）	↑↑	↑↑	↑↑↑
II型	あり（正常）	↑↑↑	↑↑↑	正常
III型	あり（正常）	↑	↑↑	↑↑↑
IV型	あり（正常）	↑↑	↑↑	正常

5. ガラクトース血症以外に、ガラクトース高値となる場合

- ・門脈と体循環系との間に短絡血流（門脈-体循環シャント）が存在すると、吸収されたガラクトースの一部が肝酵素で代謝されず、ガラクトース高値の原因となります。静脈管の閉鎖遅延をはじめ、様々な異常血管や肝血管腫などが知られています。
- ・その他にもシトリン欠損症*や胆道閉鎖症、新生児肝炎などの疾患が、ガラクトース高値を契機として発見されることがあります。

*シトリン欠損症：シトリンというたんぱく質の欠損により生じる疾患。新生児期に黄疸や体重増加不良、肝内胆汁うっ滞が出現することがあります。

- ・特異的な原因が見出されない一過性のガラクトース高値例も多く、肝機能の未熟性や静脈管閉鎖の若干の遅れなどに起因するものと推測されています。
- ・哺乳直後に採血をするとガラクトース高値の原因となります。哺乳後2時間での採血が望ましいとされています。

おわりに

当検査センターでは、スクリーニング陽性例の見逃しを防ぐために、外部精度管理への参加や内部精度管理の実施をしており、正確な検査結果を出すために日々努力しています。また、新生児マススクリーニングの最新の知識を習得し、さらなる技術向上をはかるために、学会や研修会にも積極的に参加し、日本マススクリーニング学会が制定する「日本マススクリーニング学会認定技術者」が3名在籍しています。さらに、陽性例に対していち早く適切に対応するため、広島大学病院小児科をはじめとする中核病院の先生方との連携にも努めております。

新生児マススクリーニングの対象となっている疾患は稀な疾患ではありますが、早期に見出し治療することで突然死を防ぎ、予後を改善することが可能となります。1人でも多くの新生児のより健やかな成長の手助けとなるよう、今後も検査精度の維持・向上に努めてまいります。

新規疾患スクリーニングの動き

近年、新規治療法と検査法の開発を受け、新生児マススクリーニングの対象疾患を拡充する動きがみられます。重症複合免疫不全症（SCID）も対象疾患の一つで、通常生後数か月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡するといわれています。昨年10月からロタウイルスワクチンが定期接種化され、それまで生ワクチンの接種はBCGの生後5か月だったところが生後2か月と早まりました。SCIDなどの免疫機能を欠損している患者では、予防接種により重症な感染症を引き起こすため、新生児マススクリーニングなどで早期に診断をする必要があります。我が国のごく一部の地域では有料の任意検査として行われていますが、全国的な規模での新生児マススクリーニングが可能になるよう日本マススクリーニング学会他2学会から厚生労働大臣へ要望書が出され、本年1月に受理されています。

参考資料：

1. 藤実彰一（2019）『よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック』診断と治療社
2. 大和田操・青木菊麿（2012）「ガラクトース代謝に関する先天性酵素障害症の新生児マススクリーニング成績～ガラクトース血症Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型の発生頻度の検証～」『特殊ミルク情報』pp.68-73. 思賜財団母子愛育会

担当：田中 広美（生化・免疫係）
監修：香川 礼子 先生（広島大学病院小児科）

*ウェブサイトでもご覧いただけます。 <http://www.labo.city.hiroshima.med.or.jp/>