

## 258 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

### ○ 概要

#### 1. 概要

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの先天的な欠損又は活性低下により、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ある。

#### 2. 原因

常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式をとる遺伝性疾患。

#### 3. 症状

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)を来し、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。ガラクトース制限を行わなければ致命的疾患である。また早期に診断され治療開始されても、慢性期に神経精神症状、卵巣機能不全などの合併症を来すことがあり注意が必要である。

#### 4. 治療法

食事療法によるガラクトース制限を行う。

#### 5. 予後

適切な治療が行われなければ致命的であり、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。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(進行性である。)
4. 長期の療養  
必要(食事療法の継続と合併症発生の観察が必要。)
5. 診断基準  
あり(日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究班」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部 教授 中村公俊

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 検査所見

酵素法による血中ガラクトース、血中ガラクトース-1-リン酸値の測定で、いずれも上昇する。注:ガラクトース非制限下ではともに 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に留意する。

### B. 遺伝学的検査

1. 定性法(ポイトラー法)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。

### C. 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

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸が低値または検出せず、ガラクトキナーゼ活性低下または *GALK1* 遺伝子に病原性変異を認める。

#### 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

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* 遺伝子に病原性変異を認める。

#### 3. 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

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸が低値または検出せず、ガラクトースムタロターゼ活性低下または *GALM* 遺伝子に病原性変異を認める。

#### 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. シトルリン欠損症

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。

#### 8. G6PD 欠損症

GALT 活性測定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>

Definite: A を満たし、かつ B1 または B2 のいずれかを満たし、C の鑑別疾患を除外できる

#### <参考事項>

##### 症状・臨床所見

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)を来し、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。ガラクトース制限を行わなければ致死的疾患である。

##### 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、卵巣機能不全を認める。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a 自立した生活が可能 0  
b 何らかの介助が必要 1  
c 日常生活の多くで介助が必要 2  
d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症  
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症  
(3)加点した総点数が3～6点の場合 中等症  
(4)加点した総点数が0～2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。