

ガラクトース血症

藤田医科大学医学部小児科 伊藤 哲哉

ガラクトース血症は、新生児マススクリーニングの開始当初から対象疾患となっている糖の代謝異常症です。本日はガラクトース血症についての概略を述べさせていただきます。

1. ガラクトースとは

糖には様々な種類があり、構造の基本単位となる単糖類と、これが結合してできる二糖類、多糖類などに分類されます（図 1）。ガラクトースは糖の基本単位となる単糖類の一種で、その他の単糖類としては、グルコース＝ブドウ糖、フルクトース＝果糖などがあります。どの単糖がどのように結合するかによって糖の種類が決まり、砂糖（ショ糖）はグルコースとフルクトースが結合した二糖類、でんぷん、グリコーゲンとはともにグルコースが多数結合した多糖類ですが、結合の仕方により異なる構造になっています。

乳糖は、グルコースとガラクトースが結合した二糖類で、母乳や牛乳など哺乳類の乳汁に含まれる糖の主成分です。母乳では 100g 中 6.4g、普通の濃度で作った粉ミルクでは 100ml 中約 7g の乳糖が含まれており、母乳やミルクしか飲めない赤ちゃんでは全体の約 50% のカロリーを乳糖から摂取していることとなります。摂取された乳糖は小腸でガラクトースとグルコースに分解され、肝臓に運ばれて主にエネルギーへと代謝されます。

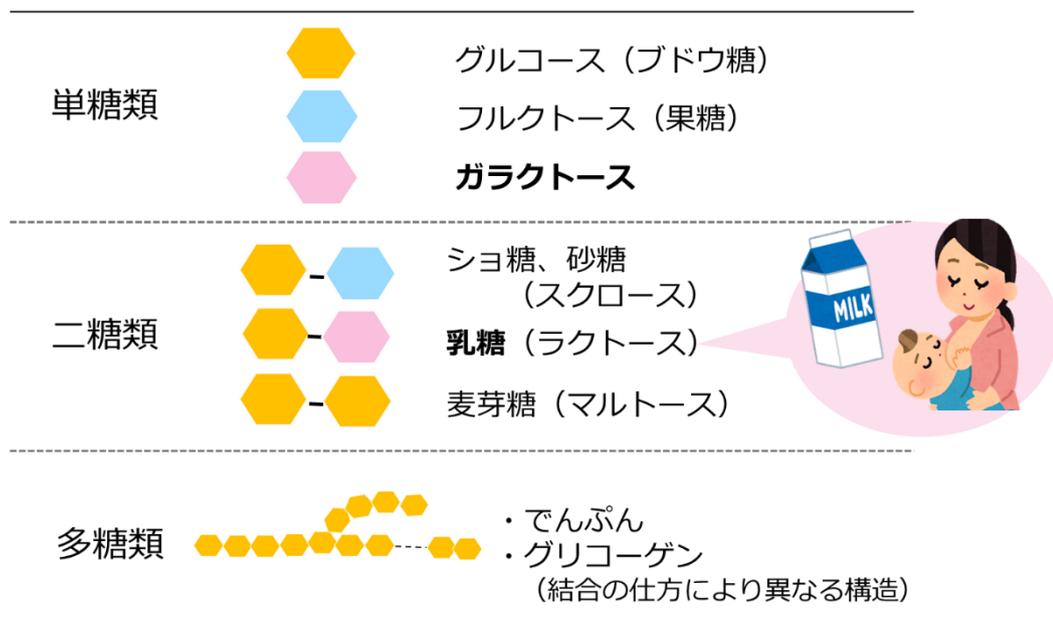


図 1 糖の種類

2. ガラクトース血症とは

肝臓に到達したガラクトースは肝臓にあるいくつかの酵素の働きで、まずガラクトース-1-リン酸という物質に変換され、次にガラクトース-1-リン酸と UDP グルコースという物質が反応してグルコース-1-リン酸と UDP ガラクトースが産生されます(図 2)。これらの反応に関与する酵素の働きが先天的に障害されていると血液中のガラクトース、ガラクトース-1-リン酸が上昇してしまいます。ガラクトース-1-リン酸は高値になると肝障害をきたす有害な物質ですし、ガラクトースが高値となると、これがガラクトールという物質になって水晶体混濁をきたすため白内障を生じるなど様々な障害が発生する恐れがあります。このような、ガラクトースの代謝酵素の異常によって生じる病気をガラクトース血症と呼んでいます。

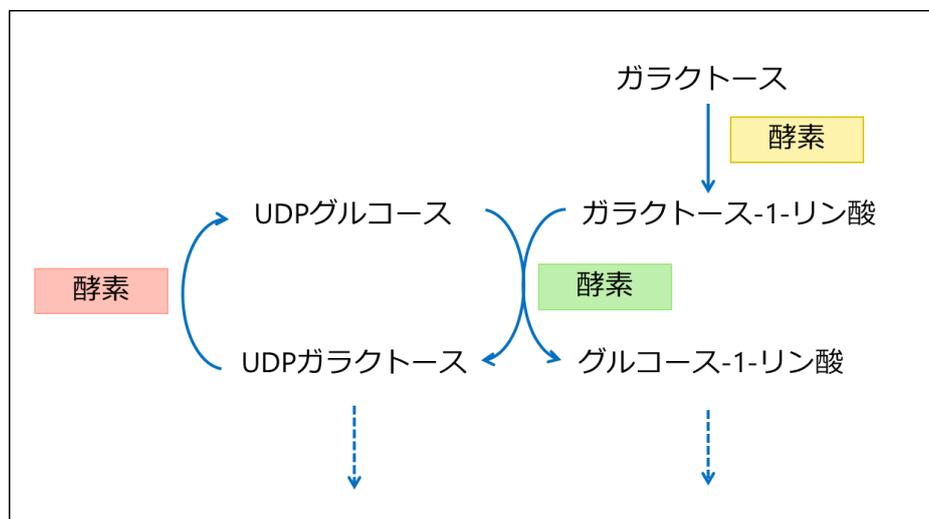


図 2 ガラクトースの代謝

3. ガラクトース血症 1 型

ガラクトース-1-リン酸と UDP グルコースから、糖の部分を入れ替えてグルコース-1-リン酸と UDP ガラクトースにする酵素が障害されることで生じる病気です。ガラクトース-1-リン酸が分解されず異常高値となり、前述した通りこれが肝障害など重篤な症状をきたすため、放置されれば死に至るような重症の疾患です。発生頻度は約 90 万人に 1 人と非常に稀な疾患ですが、早期に診断し母乳、人工乳の摂取を中止し、乳糖除去乳や大豆乳に切り替える治療、すなわち乳糖制限を開始すれば症状の発生を抑えることができます。このため、我が国では新生児マススクリーニングが開始された当初からの対象疾患となっています。乳糖制限は生涯必要で、乳児期以降も乳製品の摂取を制限する必要があります。長期合併症として神経症状の発現、精神発達遅滞や女兒での性腺機能障害などが知られているため継続した専門施設でのフォローアップが必要です。

4. ガラクトース血症 2 型

ガラクトースをガラクトース-1-リン酸へ変換する酵素の障害により発生する疾患です。発生頻度は約 100 万人に 1 人とこれも非常に稀な疾患です。ガラクトース-1-リン酸が産生されないため肝障害などの重篤な症状はきたしませんが、ガラクトースの異常高値が持続すれば前述したように水晶体混濁をきたしてしまいます。このため治療は 1 型に準じた乳糖制限食が必要となります。1 型と同様に新生児マススクリーニングで発見されますが、水晶体混濁以外の症状はきたさないため 1 型のように重症化することはありません。

5. ガラクトース血症 3 型

代謝経路で産生した UDP ガラクトースを UDP グルコースに変換する酵素が障害されるために生じる病気です。発生頻度はガラクトース血症の中で最も多く、7~16 万人に 1 人とされています。UDP グルコースは上記の 1 型で障害される反応部位に必要な物質であるため、肝臓を含む全身でこの UDP グルコースへの変換反応が滞ると 1 型と同様、重度の肝障害などをきたしますが、このような症例は極めてまれで日本人では報告されていません。通常は末梢型という、酵素の障害が赤血球や白血球に限られるタイプであり、これは特に症状を示すことはなく治療も必要ありません。新生児マススクリーニングで発見され、ガラクトース-1-リン酸の値がかなり高ければ乳糖制限を行う場合もありますが、通常は無治療で正常化していきます。

6. ガラクトース血症 4 型 -日本から報告された新しいガラクトース血症-

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になっていることから、生後 5 日目頃に生まれた赤ちゃん全員が検査を受けており、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸が高い赤ちゃんは、その原因を調べるために専門病院にかかっています。ここで上記のガラクトース血症や、その他のガラクトースが高くなってしまふ病気も含め検査を行います。この検査によっても 1 型~3 型と診断されず、原因がよくわからない例が知られておりました。東北大学小児科、和田先生のグループはこのような症例に詳細な検討を加えて、ガラクトース代謝経路酵素の欠損症を新たに発見し 2018 年に英文専門誌に報告しました。この酵素は、腸から吸収されたガラクトースが 2 型の酵素でガラクトース-1-リン酸に変換される前の段階にあるもので、ガラクトース自体の形を変えて 2 型酵素の反応に適した形にするもので、これまではこの酵素の異常は病気として確認されていませんでした。検査異常値としては 2 型によく似ており判定が難しかったのですが、故深尾敏幸先生が研究代表者を務められていた研究班も協力して症例が集められ、遺伝子検査や酵素活性測定を詳細に行うことで新規疾患と認められ、ガラクトース血症 4 型として世界的に認知されました。今後は診断や治療法に関してさらに詳しく検討し、先天代謝異常症専門医が協力してこの病気に関する新しい知見を世界に発信されることを期待します。

7. その他のガラクトース高値をきたす疾患

ガラクトース代謝の酵素異常のほかにも血液中のガラクトースが高値となってしまいう病気がいくつか知られています。新生児マススクリーニングでガラクトース、ガラクトース-1-リン酸高値を指摘された場合、実際は上記のガラクトース血症よりもその他の疾患でガラクトースなどが上昇していることのほうが多くなっています。

この中で頻度が最も高いものは門脈-体循環シャントと呼ばれる状態です。門脈は腸管からの血液を集めて肝臓に送り込む血管で、腸管で吸収されたガラクトースも門脈を通過して肝臓に運ばれます。門脈の血流がすべて肝臓に流れ、肝臓を通過してから下大静脈→心臓へと流れる体循環に入るのが通常の血液の流れ方ですが、門脈の血流が何らかの理由で直接体循環に入ってしまうことを門脈-体循環シャント（短絡）といいます。赤ちゃんが子宮内で胎盤からの血流で栄養をもらっているときは、門脈から直接下大静脈につながる静脈管という血管があり生理的に門脈-体循環シャントの状態になっていますが、出生後この静脈管が閉じて通常の血流状態になります。しかし、静脈管の閉じるのが遅かったり、閉じない状態が続いてしまうと門脈-体循環シャントの状態になってしまいます。これ以外にも、生まれつきの血管走行異常や肝内血管腫（血管が集まってできた腫瘍）によっても門脈-体循環シャントが生じます。このような状態では、肝臓で代謝されるはずのガラクトースなどの物質がそのまま体循環に入って全身に回ってしまうため血中ガラクトースが高値となってしまいます。ガラクトースだけでなく、腸内で発生したアンモニアや有機酸などの有害物質も肝臓で分解されることなく体中を循環してしまうため、長期に続く場合は手術などが必要になる場合もあります。

その他にも、先天性胆道閉鎖症、シトリン欠損症などの胆汁うっ滞を示す疾患でもガラクトース高値を示すことがあります。

8. まとめ

新生児マススクリーニングでガラクトース高値が指摘された場合は、ガラクトース血症の鑑別や他の疾患の有無を確認する必要があり、また状況によっては、非常に稀なもの直ちに乳糖除去を行わねばならないこともあります。ガラクトース血症は急激に症状が悪化するようなことはありませんが、乳糖除去食を継続的に行うなどの慢性期管理が重要です。また長期合併症の管理も必要となります。いずれも的確な判断が求められますので、専門医の指示に従って日常生活を送るよう心掛けてください。

