

ガラクトース血症の各型の尿中ガラクトチロール量について  
(現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究)

周山逸人\* 一色 玄\*

要約：ガラクトース血症のマススクリーニングでI型の発見のほかに、Paigen法だけが異常高値を示した症例も数多く報告された。この中にはII型とIII型のような酵素欠損によるものと酵素欠損のない症例も含まれた。酵素欠損のないガラクトース血症は肝臓能障害によるものと思われてきたが我々はこれらの症例を尿中ガラクトチロールを測定し、followした。この中の1症例の肝臓機能検査や食餌中ガラクトースと尿中ガラクトチロールの相関を検討した。

見出し語：ガラクトース血症、尿中ガラクトチロール、肝臓能障害

研究方法：図1に示している6症例はマススクリーニングによりガラクトース血症が指摘され、赤血球を用いて酵素診断を行い、type分けしたものである。内訳はI型一人、II型一人、III型2人、I型のヘテロが一人と、いわゆる肝臓能障害の症例一人であった。年齢は平成2年1月現在のもので、上からの3症例は生後から無乳糖食で治療中であった。4例目はIII型で5才以降は食事制限を行っていないものであった。I型のヘテロの症例は無治療で観察中である。肝臓能障害とされている症例には

肝臓能が正常化した後、一旦ミルク負荷試験を行い、正常結果が得られたので食事制限を解除した。以上の6症例ともに現在は白内障なく、肝臓能も異常が認められなかったが、I型の症例のみ、軽度のmental retardationがあり、他の5症例は知能障害はなかった。これらの症例について任意一回尿の尿中ガラクトチロールを図2に示したように測定を行った。

結果：図3のnは同一症例の測定された任意尿の検体数である。左の3症例は現在も乳糖制限で治療

中のⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型の症例で、いずれの尿中ガラクトール値も乳糖無摂取の正常成人値（点線B）より高く認められた。とくにⅠ型の症例では、 $\frac{1}{2}$ 以上の検体に哺乳児の上限値（点線A）より高値を認めた。Ⅱ型の症例はⅢ型の症例より高値であった。これらの尿中ガラクトールは内因性のものであり、その生成量の差は酵素欠損部位によるものと思われる。

図3の右半分の3症例は乳糖摂取制限していないもので、それぞれ9才のⅢ型と3ヶ月のⅠ型ヘテロと、1才3ヶ月の肝機能障害の症例であった。この3症例の尿中ガラクトール値いずれも点線Aより低値であった。

以下、肝臓機能障害と思わせる症例について、さらに検討した。本症例は正常分娩で出産した女児で、在胎週数40週、生下時体重2500g、週産期歴や新生児期歴は正常であった。生後5日目のマススクリーニングでPaigen 12mg/dlでBuettlerは正常であった。再検した結果Paigen16~20 mg/dlで、Gal-1-pは正常を示した（図4）。Ⅲ型を疑い、赤血球中epimeraseを測定し、その結果epimeraseも正常であった。しかし、一応ガラクトース制限食を開始した。昭和63年11月29日生後34日目で当科に紹介された。Buettlerは正常で、Paigenなどはtraceであった。赤

血球中Kinaseとepimeraseを測定し、それぞれ $2.91 \mu\text{mol/g Hb/hr}$ （正常値： $2.71 \pm 0.33$ ）と $11.33 \mu\text{mol/g Hb/hr}$ （正常値： $10.92 \sim 15.68$ ）正常であった。本症例の新生児期の肝機能結果は不明であったが、来院時では図5に示したようにGOT:70 IU、GPT:50 IU、ALP:85 KAUで異常高値であった。 $\gamma$ -GTP:50 IU、コレステロール120 mg/dlで正常であった。その後GPTが50 IU以下になったのは生後171日目であった。GOTは56~60 IUに保たれていた。284日目にミルクチャレンジテストを行い、肝臓には動揺が見られなかった。乳糖制限を解除し、その後の肝臓機能も異常が認められなかった。その他の肝臓機能テストの結果（図6）には異常はなかった。

ミルク負荷時患者の体重7350 gであった。普通市販粉乳を15%に調乳し、一日目240 ml、2日目500 ml、3日目以降、650mlを投与した。尿中ガラクトール値は乳糖制限中と比べて、負荷中は高値になった。しかし、正常哺乳児と比べて異常値は認められなかった（図7）。乳糖制限を解除した現在も尿中ガラクトールの異常増加は見られなかった。ミルク負荷中のPaigen法と尿中糖薄層クロマトの結果を見ても正常であった（図4）。

考察：マススクリーニングで発見されたガラクトース血症の6症例の尿中ガラクトチオールについて検討した。酵素の欠損部位により、内因性ガラクトチオールの生成量の差が見られて尿中ガラクトチオールの定量は乳糖摂取制限下のガラクトース血症のサブタイプの鑑別、または肝障害との鑑別に役に立つ

と思われた。原因不明のガラクトース血症の場合は、肝臓機能の正常化後にミルク負荷を行わなければならないが、その場合にも尿中ガラクトチオールの定量が有用と思われる。

\*大阪市立大学小児科 (Dep. of Pediatrics, Osaka City Univ. Medical School)

図 1

Case	年齢	Kinase	Transferase	Epimerase	Type	Treatment	記号
TY	11才	正常	欠損	正常	I	無乳糖食	I
MT	10才	欠損	正常	正常	II	無乳糖食	II
NS	11ヶ月	正常	正常	欠損	III	無乳糖食	III
IS	9才	正常	正常	欠損	III	5才以後無治療	III*
ST	3ヶ月	正常	活性	正常	III	無治療	III*
UM	1才3ヶ月	正常	正常	正常	肝障害	11ヶ月後無治療	III*

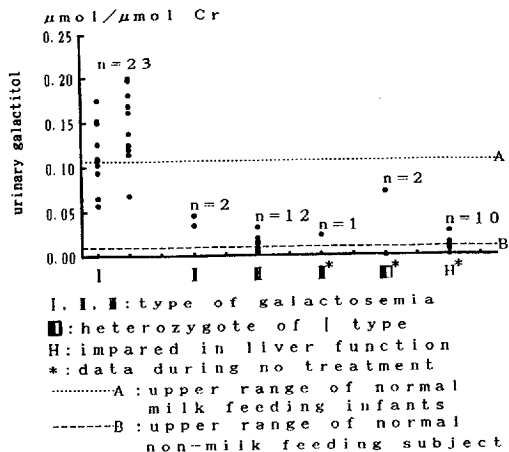
図 2

### 尿濾紙中ガラクトチオール測定法

- 採集法  
ガスリ-濾紙 (幅 3 cm × 8 cm)  
尿 0.5~1.0 ml 濾紙にしみこむ  
自然乾燥後郵送
- 抽出法  
尿濾紙を細かく刻む  
5 ml 水を加えて攪拌  
マイクロフィルターで濾過  
濾過液 1 ml を減圧乾燥
- 測定法  
+ pyridine 0.25 ml  
+ phenylisocyanate 0.5 ml  
密封、55°C、60 min incubation  
冷却  
+ methanol 0.25 ml  
+ pyridine 1.0 ml
- 0.005 ml を HPLC に注入  
ODS 4φ × 20 cm  
流量: 1 ml/min  
圧力: 130 kg/m<sup>2</sup>  
UV .240 nm
- Creatinine 定量  
2. の抽出液 0.1 ml を用いて定量
- 単位  
μmol/μmol creatinine

☒ 3

One time urinary galactitol in various types of galactosemia compared with normal ranges



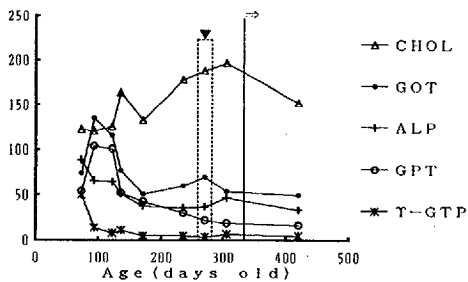
☒ 4

Mass screening data of a galactosemic with impaired liver functions

	Paigen	Thin layer chromatography			
		Galactose	Lactose	UDPG	Gal-1-P
88.10.26: born					
88.10.31:	12 μg/dl	4-5 μg/dl	trace	trace	8 μg/dl
88.11.14:	16-20 μg/dl	12 μg/dl	trace	trace	5 μg/dl
Galactose restriction start					
88.11.29:	trace	trace	trace	trace	trace
89. 1.11:	ND	ND	ND	ND	ND
89. 8. 7: milk feeding test(180 ml. BW 7350 g)					
0 min	ND	trace	trace	+	Blood sugar 69 μg/dl
30 min	trace	1-2 μg/dl	+	++	106 μg/dl
60 min	trace	1-2 μg/dl	+	++	101 μg/dl
90 min	trace	1-2 μg/dl	+	+	80 μg/dl
120 min	ND	1-2 μg/dl	±	±	75 μg/dl
89. 9.28: no more restriction of galactose					
90. 1.17	Paigen	Galactose	Lactose	UDPG	Gal-1-P
	trace	trace	trace	trace	ND

☒ 5

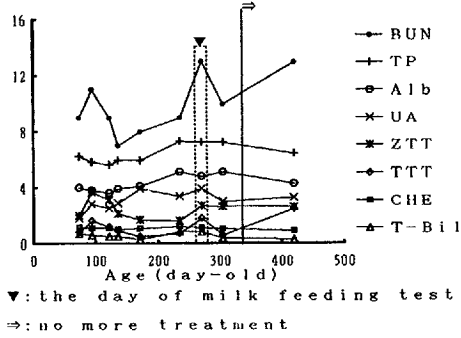
Laboratory data of a case with impaired liver functions



▼: the day of milk feeding test  
 ⇒: no more treatment

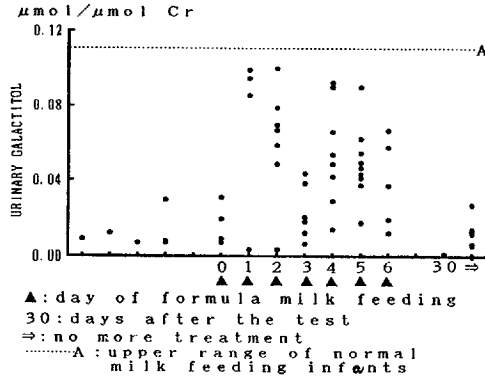
☒ 6

Laboratory data of the case with impaired liver functions



☒ 7

Urinary galactitol in a case with impaired liver functions related to milk feeding test





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:ガラクトース血症のマススクリーニングで 型の発見のほかに、Paigen 法だけが異常高値を示した症例も数多く報告された。この中には 型と 型のような酵素欠損によるものと酵素欠損のない症例も含まれた。酵素欠損のないガラクトース血症は肝臓能障害によるものと思われてきたが我々はこれらの症例を尿中ガラクトールを測定し、follow した。この中の1症例の肝臓機能検査や食餌中ガラクトースと尿中ガラクトールの相関を検討した。