

酵素欠損の認められない持続性高ガラクトース血症

(分担研究：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)

武田英二，伊藤道徳，黒田泰弘

要約 酵素欠損のみられない持続性高ガラクトース血症を呈する4歳8カ月男児を経験した。新生児マススクリーニングで36mg/dlの血中ガラクトースを指摘されて無乳糖乳による治療を開始した。年1回の乳糖によるチャレンジテストおよびガラクトース負荷により血中ガラクトースの増加(30~50mg/dl)，尿中ガラクトースおよびガラクトールの排泄増加がみられた。赤血球および肝臓のガラクトース代謝関連酵素は正常であった。以上より，本症は従来報告されていない血液中から肝細胞内へのガラクトースの特異的な転送障害が考えられた。

見出し語：ガラクトース血症，先天代謝異常症，マススクリーニング

症例

症例：4歳8カ月 男児

主訴：持続性高ガラクトース血症

家族歴：血族結婚なく，同胞もなし。また家族内にガラクトース血症や肝障害を呈するものはいない。

現病歴：妊娠分娩は正常。出生体重は2759gで身長は49cm。新生児マススクリーニングで血中ガラクトース濃度が36mg/dlであり，ポイトラー法では蛍光はみられた。生後13日目で当科を受診した。一般状態は良好であったが血中ガラクトース濃度は30mg/dlであり，尿中ガラクトースが多量に排泄されていた。入院のうえ直ちに無乳糖乳による治療を開始した。以後身体および知能発達は良好で，肝障害はなく眼科的にも異常所見は認められていない。年1回の調整粉乳または牛乳摂取に

徳島大学小児科

よるチャレンジテストで血中ガラクトース濃度の高値(30-50mg/dl)および多量の尿中ガラクトース排泄が認められた。

方法および結果

1. 赤血球ガラクトース代謝酵素(表1)

Galactokinase, Galactose-1-phosphate uridyltransferase (以下Transferase), UDP-galactose-4-epimerase (以下Epimerase) 活性は既に報告した方法¹⁾²⁾で測定した。患者の赤血球中酵素活性はいずれも正常値を示した。

2. 尿中ガラクトール排泄量(表2)

周山らの方法で測定した³⁾。1歳1カ月時および2歳6カ月時においても治療中およびチャレンジテスト中でもガラクトール排泄量は治療中のGalactokinase欠損症患児と同様増加していた。

3. ガラクトース負荷テスト(図1)

3歳10カ月時, 1g/kgのガラクトースを経口負荷し, 0, 15, 30, 60, 90分後に採血しガラクトースおよびGalactose-1-phosphateを酵素法で定量した。また糖薄層クロマトグラフィーを用いて分離した。Galactose-1-phosphate およびUDP-galactoseの蓄積はみられなかったがガラクトース濃度は15分で25mg/dl, 30分で50mg/dl, 60分で50mg/dl, 90分で47mg/dlを示した。

4. 肝臓中ガラクトース代謝酵素(表3)

本症例では肝臓のガラクトース代謝酵素活性は正常であった。またGalactokinaseの至適pHは8.2, ガラクトースに対するKmは0.2mMであり正常と差異はみとめられなかった。

考察

ガラクトースは水晶体にあるAldose reductaseの作用によりガラクトースから生成される。Aldose reductaseのガラクトースに対するKmは12および20mM(216および360mg/dl)であり⁴⁾, Galactokinaseのガラクトースに対するKmは0.12-0.2mM(2.0-3.6mg/dl)である⁵⁾。一方, 腎臓でのガラクトースの再吸収閾値から血中ガラクトース濃度が10-20mg/dl以上になると尿中にガラクトースが見られることが報告されている⁶⁾。以上の基礎的研究結果と本症例でガラクトースの経口負荷により血中ガラクトース濃度が30-50mg/dlに上昇し, 尿中ガラクトースおよびガラクトールの排泄増加が見られる臨床的結果とは矛盾しない。すなわち本症ではガラクトースからグルコースに変換する代謝経路に何らかの障害があることを示唆している。またガラクトース負荷により血中にガラ

クトースのみが増加しGal-1-PやUDP-Galが増加しないことからGalactokinase欠損症が最も疑われた。しかし赤血球および肝臓のGalactokinaseおよび他のガラクトース代謝酵素活性はいずれも正常であり, 酵素学的性質も正常であった。以上の結果より, 本症例では肝細胞内へのガラクトースの特異的な転送障害の存在が最も考えられた。ガラクトースの血中からの消失率は肝血流量を反映することが報告されている⁷⁾。しかし血液中より肝臓へのガラクトースの転送機構は明らかにされていない。本症例は従来明らかにされていない高ガラクトース血症を呈する病態を有しており, 詳細な検討がさらに必要である。しかし本症でみられる尿中のガラクトールは白内障を生じる原因物質であり, 無乳糖乳による治療の継続が必要と考えられる。

謝辞: 尿中ガラクトール濃度を測定していただいた大阪市大小児科 周山逸人先生に深謝いたします。

文献

- 1) 横田一郎, 武田英二他, 日児誌93: 2514, 1989.
- 2) 伊藤道徳, 黒田泰弘他, 日児誌88: 188, 1984.
- 3) 周山逸人, 特殊ミルク情報18: 11, 1989.
- 4) Hayman, S., Kinoshita, J. H., J. Biol. Chem. 240: 877, 1965.
- 5) Ballard, F. J., Biochem. J. 101: 70, 1966.
- 6) Tygstrup, N., Acta Physiol. Scand. 51: 263, 1961.
- 7) Schimer, W. J., Townsent, M. C. et al., J. Surg. Res. 41: 543, 1986.

表1 Enzyme activities in erythrocytes

	Galactokinase (nmol/min/gHb)	Gal-1-P Uridyl transferase (μ mol/h/gHb)	UDP-Galactose 4-Epimerase (μ mol/h/gHb)
Patient	39.3 \pm 6.1	30.2	16.1 \pm 1.7
Father	15.1 \pm 2.3		16.2 \pm 1.3
Mother	14.6 \pm 2.6	30.0	9.9 \pm 2.9
Controls			
Adults	13.1 \pm 2.5	28.9 \pm 4.2	13.0 \pm 1.5
Infants	41.7 \pm 13.3		
Mean \pm SD			

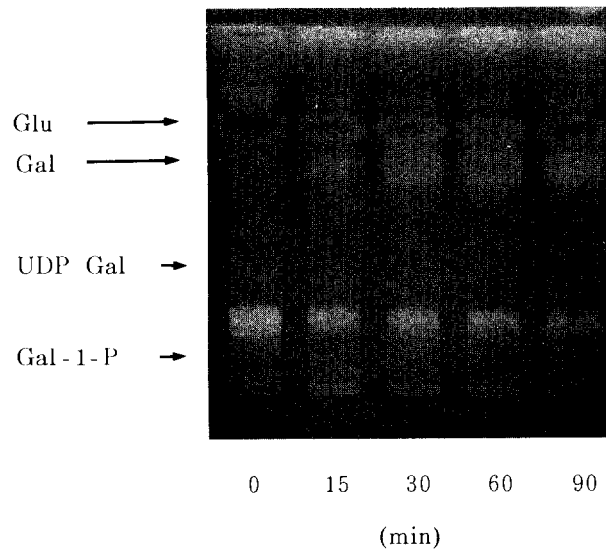
表2 尿中ガラクトール排泄量

1歳11カ月時	
治療中	0.107 - 0.135
チャレンジテスト中	0 - 1.208
2歳6カ月時	
治療中	0.222 - 0.568
ガラクトキナーゼ欠損症	
治療中	0.397 - 0.480
正常対照	0.054 未満 (μ mol/ μ mol Creat.)

表3 Enzyme activities in liver

	Galactokinase (nmol/min/mg prot.)	Gal-1-P Uridyl transferase (μ mol/h/mg prot.)	UDP-Galactose 4-Epimerase (μ mol/h/mg prot.)
Patient	14.5	2.38	1.13
Controls (n=4)	13.3 \pm 6.9	1.40 \pm 0.55	0.59 \pm 0.04
Mean \pm SD			

図1 経口ガラクトース負荷後の血中糖薄層クロマトグラフィパターン





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 酵素欠損のみられない持続性高ガラクトース血症を呈する 4 歳 8 ヶ月男児を経験した。新生児マススクリーニングで 36 mg/dl の血中ガラクトースを指摘されて無乳糖乳による治療を開始した。年 1 回の乳糖によるチャレンジテストおよびガラクトース負荷により血中ガラクトースの増加(30~50 mg/dl),尿中ガラクトースおよびガラクトールの排泄増加がみられた。赤血球および肝臓のガラクトース代謝関連酵素は正常であった。以上より,本症は従来報告されていない血液中から肝細胞内へのガラクトースの特異的な転送障害が考えられた。