

ガラクトース血症における尿中ガラクトール生成量について（第II報）  
（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I型、II型の治療に乳糖摂取制限を用いられている。しかし、治療しているにもかかわらず、尿中ガラクトールが高値を示し、I型では乳糖無摂取の正常成人に対し、約5倍の量、II型では約2～3倍の量を認めた。治療が必要としないIII型やI型のヘテロでも尿中ガラクトールが異常高値を示していたことがあり、その量は乳糖制限のI型の症例の値よりも高かった。その影響を検討するため、離乳直後のラットを用いて各濃度のガラクトースの添加餌で飼育し、その脳内ガラクトール、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPaseなどを測定した。

見出し語：ガラクトース血症、ガラクトール、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase

研究方法：ガラクトース血症症例とその尿中ガラクトールの測定は昨年本研究班の報告したものと同様である（図1）。症例ISは本学で出産、マススクリーニングにより指摘されたIII型である。生後5才まで乳糖摂取を制限したが5才以降は無制限であった。症例STはI型のヘテロであったが乳糖制限はなかった。I型、II型の症例では乳糖摂取制限を行い、以上の各症例について月に一回任意尿のガラクトールを測定していた。

動物実験では離乳直後のSD系ラット、図2に示したように餌中のガラクトース濃度と飼育期間により6群に分けた。E群ではさらに0.04% Aldose reductase inhibitorを添加した。各群それぞれ6匹～8匹ずつであった。飼育後、エーテル麻酔下で屠殺した。それぞ

れの尿、血液、大脳、卵巣を採取した。それぞれのガラクトース、ガラクトールを測定した。大脳はBonting<sup>1)</sup>らの方法に従って測定した。

結果：ガラクトース血症各症例の尿中ガラクトールを測定した結果では（図3）、乳糖摂取を制限されているI型、II型の尿中ガラクトール値は乳糖を摂取していない正常成人（正常対照）と比べて、高値を示した。とくにI型では正常哺乳児より高値であった。

III型の乳糖制限症例では正常対照と差はなかった。乳糖制限を行っていないIII型とI型のヘテロの症例では正常哺乳児の上限を越えることがあった。その時点で乳糖の摂取を制限するよう、指導した。

動物実験の結果について、各群の尿、大脳と卵巣のガラクトール値は表1と図4に示したようにガラクトース摂取量と正比例していた。ARIの負荷群（E群）の尿中のガラクトールはA群に比べて低値であった。A群とB群のはD群の約1/30であった。

大脳細胞の $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase活性について、図5に示したようにE群以外は低下した。E群のようにARIの投与により、改善されていた。なお、B群はA群より低下していた。

考案：我々の自験例ではI型、II型のガラクトース血症の乳糖制限3ヶ月後の尿中ガラクトール量は未治療時の約1/30~1/70であった。さらに、治療前のガラクトース血症症例の血中ガラクトースは60 mg/dlであり、マスキニングでのcut off pointの10倍であった。今回の動物実験も、この観点から考案して、ガラクトース負荷量に工夫をし実験を行った。D群では白内障の出現は飼育後4日目から認められ、14日目で100%になった。その尿中ガラクトール量を100とし、A、B、C群には餌中のガラクトール含有量を減らし、さらに15%ガラクトース含有餌での飼育群（A群）をその飼育期間を6週間ま

で延長し検討した。A群とB群の尿中ガラクトールはD群の1/30位であるにもかかわらず細胞 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase活性の低下が認められ、また長期負荷のB群の活性はより低下していた。血中ガラクトース濃度について、A群はD群の約1/10であった。この濃度のガラクトースは害を及ぼさないとと思われる。以上の結果からA群は臨床上に乳糖摂取制限をしながら異常量の尿中ガラクトールを排泄しているガラクトース血症の症例の実験動物モデルと見做されるとと思われる。このA群での脳内 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase活性の低下については、過量のガラクトールもその一因になっていると思われる。ガラクトース血症I型、II型の症例だけでなく、III型やヘテロなどの症例が尿中ガラクトールが異常の値を示した場合も一定期間の乳糖摂取を行うべきではないかと思われる。

#### 文献

- 1) Boting, S.L., etc. Studies on sodium-potassium-activated triphosphatase. Arch. Biochem. Biophys., 95:416-423, 1961

#### Abstract

##### Urinary Galactitol in Galactosemics (Second report)

Itsujin Suyama\* Gen Isshiki\*\*

Galactose restricted galactosemia type I, type II patients as well as galactose non-restricted type III and heterozygote of type I patients sometimes showed that their urinary galactitol increased abnormally. We did an animal experiment to study if the abnormal increase of urinary galactitol would be harmful.

Sprague-Dawley rats were fed with 15% galactose containing chow for 2 weeks and the other group for 6 weeks. Their brain  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPase activity<sup>1)</sup> were estimated and

compared them with those of the groups fed with 0 % and 50 % galactose containing chow. The result showed that the brain Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase activities in the groups fed This decrease of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase activity was recovered by adding an aldose reductase inhibitor to the chow.

The results from this study indicate that in any case, whose urinary galactitol is found to be abnormally increased over the upper limit of the average of milk feeding infants may have some damage to the brain and is recommended to be restricted in galactose.

\* 大阪市立心身障害者リハビリテーションセンター (Osaka Municipal Rehabilitation Center For The Disabled)      \*\* 大阪市大医学部小児科 (Department of Osaka City University Medical School)

図 1

Case	Age (才)	Kinase	Transferase	Epimerase	Type	Galactose (制限)	Mark
TY	12	正常	欠損	正常	I	早期	I
MT	11	欠損	正常	正常	II	早期	II
NS	2	正常	正常	欠損	III	早期	III
IS	10	正常	正常	欠損	III	無	III*
ST	1	正常	1/2	正常	■	無	■*
UM	2	正常	正常	正常	■	無	H

図 2 : ガラクトース添加餌の群別

群別	餌中のガラクトース濃度	飼育期間	Cataracta出現率
A群	15 %	2 weeks	0 %
B群	15 %	6 weeks	0 %
C群	25 %	3 weeks	100 %
D群	50 %	2 weeks	100 %
E群	15 % + 特別添加 Aldose reductase inhibitor (ARI ONO-2235 0.04%)	2 weeks	0 %
Cont群	0 %		0 %

図3 各型ガラクトース血症の尿中ガラクトール

Urinary galactitol in various types of galactosemia compared with normal ranges

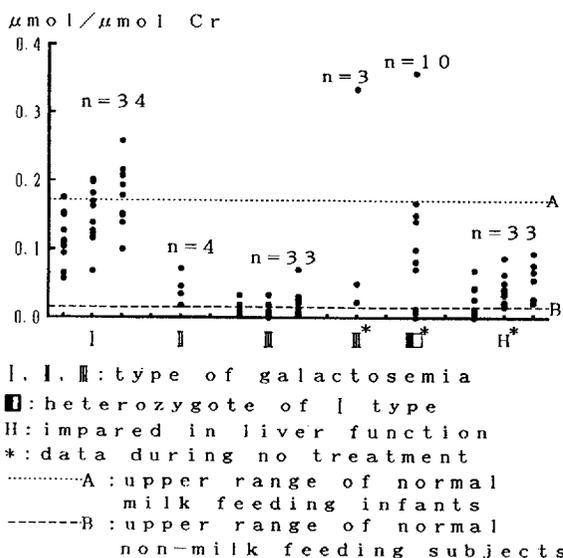


図4 表1 各グループの脳、尿、卵巣のガラクトースとガラクトール

群	A	B	C	D	E	Control
Blood galactose	29 ± 11	86 ± 51	138 ± 128	248 ± 98	not done	N.D.
Ovary Galactose	N.D.	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.3 ± 0.9	not done	N.D.
Galactitol	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.5	0.3 ± 0.2	3.9 ± 0.1	not done	0.1 ± 0.2
Brain Galactose	0.5 ± 0.3	1.4 ± 0.6	2.0 ± 0.6	9.2 ± 3.9	not done	0.1 ± 0.1
Galactitol	11.1 ± 2.0	12.9 ± 7.0	45.8 ± 7.1	85.7 ± 8.6	3.7 ± 0.4	0.2 ± 0.3
Urine Galactose	42 ± 20	56 ± 28	190 ± 78	1231 ± 304	not done	N.D.
Galactitol	3.1 ± 1.5	2.7 ± 1.4	8.4 ± 4.4	26.6 ± 7.4	0.9 ± 0.3	0.1 ± 0

Galactose : mg/dl

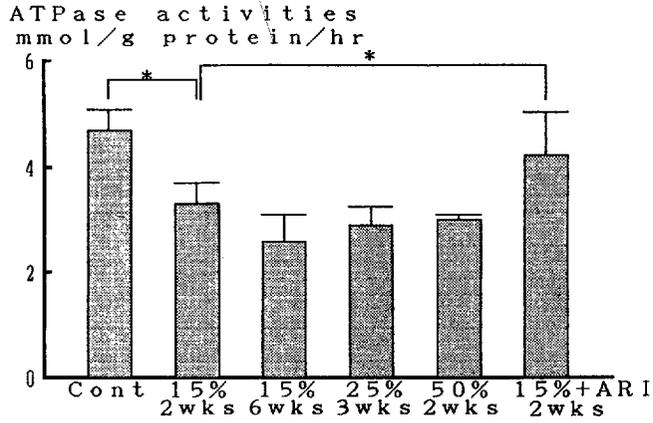
Galactitol :  $\mu\text{mol/g}$  protein in ovary and brain

N.D.: not detectable

Galactitol :  $\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$  creatinine in urine

図5 乳糖負荷ラット各群と対照群の脳Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase活性の比較

Na-K ATPase activities in the brains of rats treated with various doses of galactose



The galactose concentrations in chows and days of treat

\*: P < 0.01

ARI: aldose reductase inhibitor



## 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 型、 型の治療に乳糖摂取制限を用いられている。しかし、治療しているにもかかわらず、尿中ガラクトールが高値を示し、 型では乳糖無摂取の正常成人に対し、約5倍の量、 型では約2~3倍の量を認めた。治療が必要としない 型や 型のヘテロでも尿中ガラクトールが異常高値を示していたことがあり、その量は乳糖制限の 型の症例の値よりも高かった。その影響を検討するため、離乳直後のラットを用いて各濃度のガラクトースの添加餌で飼育し、その脳内ガラクトール、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPaseなどを測定した。