

分担研究「新生児マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究」  
新生児マス・スクリーニングで発見されてくる高ガラクトース血症の現状

分担研究者 青木菊麿（女子栄養大学）  
共同研究者 木下和子（総合母子保健センター）

### 研究要旨

新生児マス・スクリーニングでは、ガラクトースの代謝に関係する酵素の先天的な欠損または活性低下による高ガラクトース血症を早期発見することを目的として開始されている。スクリーニング開始当初はガラクトース血症 I 型の発見のため、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性を調べるポイトラー法が導入されたが、その後次第にペイゲン（Paigen）法による血中ガラクトース値の測定、Galactose dehydrogenase を用いた微量蛍光法、濾紙血抽出液中のガラクトース、Gal-1-P、UDP-Galなどを薄層クロマトグラフィーで半定量的に測定する方法、などが導入されるようになり、I 型以外に II、III 型が発見されるようになった。それ以外の様々な病態で生じる高ガラクトース血症もスクリーニングで発見されてくるようになり、ガラクトース血症の陽性例が急速に増加した。追跡調査表に記載されている病名を分類すると、その内容は多岐にわたり、恐らくそれ以外にも特殊な症例が含まれていると思われる。従ってスクリーニングでガラクトース高値の場合は、慎重な鑑別診断が必要になる。ガラクトース血症 III 型は治療を必要としないことから、スクリーニングの目的はガラクトース血症 I、II 型の早期発見、早期治療開始である。しかし、ガラクトース血症スクリーニングの特徴はガラクトースの代謝異常症の発見とともに、それ以外の実に様々な疾患の発見につながるようになるが、新生児マス・スクリーニングの本来の目的とは異なるように思われる。

見出し語：新生児マス・スクリーニング、ガラクトース血症 I・II・III 型、

#### A. 研究目的

新生児マス・スクリーニングで先天性代謝異常症 4 疾患のうちのガラクトース血症の陽性率は最も高いが、その大部分は治療を必要としない。また中にはガラクトースの代謝異常とは直接関係のない疾患が含まれているが、それらは特に早期発見、早期治療を必要としないと考えられる。このような問題点を整理して、今後のガラクトース血症スクリーニングの在り方について検討することを研究目的とする。

#### B. 研究方法

従来より母子愛育会で実施してきた追跡調査資料とともに、本研究班で集計している小児慢性特定疾患医療給付事業に基づく医療意見書のデータを使用した。登録症例の内、ICD10 コードでガラクトース血症に相当する E74.2、E74.2A、E74.2B、E74.2C について集計した。また、各地域のスクリーニングセンターでの検査実施実員数は厚生労働省児童家庭局母子保健課の毎年の調査資料を用いた。

#### C. 研究結果

##### 1. 追跡調査で報告されたガラクトース血症の内容

表1のように、スクリーニングでガラクトース血症として発見された症例には様々な内容が含まれている。ガラクトース血症Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型の他にそれぞれのヘテロ、一過性のガラクトース血症、肝障害による高ガラクトース血症、門脈系のシャントなどである。従ってスクリーニングでガラクトースが陽性の場合には鑑別診断が求められる。表2にスクリーニング開始以来の年度別症例数を示す。ガラクトース血症Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型の中ではⅢ型が多いが、治療は必要とされていない疾患である、一過性が非常に多く、その他型不明と報告されているものも含まれているが、Ⅰ、Ⅱ、型の発見数は少ない。

## 2. 年度別発見数と治療状況の推移

表3に示すように、これまで1670例が発見され、スクリーニング開始以来新しいスクリーニング法が導入されるにつれて発見数が急速に増加している。尚、1995年頃からの発見数の減少は、追跡調査が次第に出来なくなってきたためである。現在治療中は51例、経過観察中は204例であり、大部分の1350例は受診中止になっている。ガラクトース血症のスクリーニングでは発見数は多いが、殆どは治療しなくてもよい例であると考えられる。その理由は一過性高ガラクトース血症が多く、その他に各型のヘテロ接合体による高ガラクトース血症が含まれており、「疑い」と報告された症例にも一過性が多いと考えられる。このことは再検査のための費用や家族への精神的負担などを考えると、スクリーニングのカットオフ値などを検討し、スクリーニングの特異度を上げる必要があると考えられる。それによってスクリーニングの便益性を高めることが求められ、一過性などを減少させることが必要であると思われる。しかし逆にガラクトース血症で陽性になった場合にその他の様々な疾患を診断する手がかりになることも考えられるが、これは本来のスクリーニングの目的である早期発見、早期治療開始を必要とする範疇とは異なるものと考えられる。

年度別ガラクトース血症の原因別症例数は表4に示すが、これも大部分は一過性であり、本来のガラクトース血症Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型は299例、全体の18%に過ぎない。その中でも治療を必要としないⅢ型が多く、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型の割合は1:2:7となる。Ⅱ型は白内障が認められるが、生命予後は問題がなく、乳糖除去により白内障は改善される。従って早期治療開始は重要である。

## 3. 死亡例の内容

ガラクトース血症Ⅰ型は生後まもなくから発育不良、嘔吐、肝脾腫、黄疸などで発症して、易感染傾向として敗血症になりやすいことが特徴であり、スクリーニングの目的はガラクトース血症Ⅰ型の早期発見に向けられている。表4にガラクトース血症のスクリーニングで陽性になり、死亡と報告された14例を示す。ガラクトース血症Ⅰ型で死亡した症例が3例有り、感染に伴う古典的ガラクトース血症と思われる。Ⅰ型として報告され、小脳腫瘍で死亡した症例も1例ある。その他突然死と報告された症例が3例報告されているが、これらをⅠ型に含めると25年間で7例死亡したことになる。Ⅰ型と診断されている症例はこれまでに30例報告されているので、これらの症例の長期の経過観察が重要になる。その他の死亡例の死亡原因は、ガラクトース血症によるものではない。

## 4. 門脈系のシャントによる高ガラクトース血症

消化管から吸収されたガラクトースは門脈を経て肝臓に入り、ほとんどが肝細胞に取り込まれてグルコース-6-リン酸に転換されて解糖系に入る。従って末梢血中のガラクトース濃度は新生児期に乳汁中の乳糖を摂取していても通常は低値である。ガラクトースの代謝経路に酵素障害が存在すると、高ガラクトース血症となり、新生児マス・スクリーニングによって発見される。しかし酵素障害を伴わない、肝細胞の機能障害による高ガラクトース血症とともに、消化管から肝臓に至る門脈系の異常などによる高ガラクトース血症が

新生児マス・スクリーニングで発見され、高ガラクトース血症の原因として最近注目されている。先天性の門脈-体循環短絡による高ガラクトース血症や先天性動静脈瘻などであり、鑑別診断が求められる。スクリーニングでのガラクトース陽性がこのような状態の発見に重要であるか否かについては、検討が必要である。

#### 5. 各地域のスクリーニングセンターにおけるガラクトース血症発見頻度

表5に主のなスクリーニングセンターでのガラクトース血症発見頻度を算出したところ、その数値はセンターにより著しく異なることが認められた。発見頻度の高いところと低いところとでは、10倍近い差が認められる。カットオフ値などを再検討する必要があると考えられる。

#### D. 考察

ガラクトース血症はスクリーニング陽性例が多いことからその内容について分析を行って見たが、スクリーニングによる早期発見、早期治療開始を必要とするガラクトースの代謝異常によるガラクトース血症I型とII型は発見頻度が少ない。大部分は一過性ということで治療は行われておらず、恐らく予後にも問題はないと思われる。しかし、スクリーニングの特異度や便益性などの立場からは一過性高ガラクトース血症など、早期治療開始を必要としないものを減少させる必要があると考えられる。

表1 追跡調査で報告されたガラクトース血症の内容

|                |                     |
|----------------|---------------------|
| ガラクトース血症I型     | ガラクトース血症I型ヘテロ       |
| ガラクトース血症II型    | ガラクトース血症II型ヘテロ      |
| ガラクトース血症III型   | ガラクトース血症III型ヘテロ     |
| 一過性高ガラクトース血症   | 肝障害によるガラクトース血症      |
| ガラクトース血症(型不明)  | 門脈下大静脈シャント          |
| ガラクトース血症(I型異型) | 肝血管種                |
| ガラクトース血症(原因不明) | グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症 |
| ガラクトース血症(疑い)   | 染色体異常症              |

表2 年度別ガラクトース血症原因別症例数

| 年度   | I型 | II型 | III型 | 一過性 | 型不明 | 肝障害 | I型<br>異型 | 原因<br>不明 | 疑い | I型<br>△▽ | II型<br>△▽ | III型<br>△▽ | 原因<br>不明 |
|------|----|-----|------|-----|-----|-----|----------|----------|----|----------|-----------|------------|----------|
| 1977 | 1  | 0   | 0    | 0   | 1   | 0   | 0        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1978 | 2  | 0   | 2    | 1   | 0   | 0   | 0        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1979 | 1  | 1   | 2    | 1   | 0   | 0   | 0        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1980 | 1  | 0   | 3    | 2   | 1   | 0   | 0        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1981 | 3  | 1   | 2    | 4   | 2   | 0   | 1        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1982 | 1  | 0   | 5    | 4   | 0   | 0   | 0        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1983 | 2  | 1   | 15   | 3   | 2   | 1   | 1        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1984 | 0  | 3   | 18   | 10  | 0   | 1   | 1        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1985 | 2  | 7   | 15   | 23  | 3   | 3   | 2        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1986 | 1  | 3   | 9    | 36  | 8   | 1   | 1        | 0        | 0  | 0        | 0         | 2          | 0        |
| 1987 | 1  | 2   | 10   | 35  | 14  | 5   | 0        | 0        | 0  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 1988 | 3  | 2   | 15   | 56  | 14  | 5   | 2        | 4        | 0  | 0        | 0         | 3          | 0        |
| 1989 | 1  | 4   | 8    | 84  | 21  | 7   | 6        | 2        | 0  | 3        | 1         | 14         | 0        |
| 1990 | 1  | 5   | 17   | 57  | 11  | 8   | 1        | 6        | 5  | 2        | 0         | 10         | 0        |
| 1991 | 0  | 5   | 9    | 70  | 12  | 3   | 1        | 1        | 1  | 6        | 0         | 20         | 0        |
| 1992 | 0  | 4   | 10   | 42  | 11  | 3   | 8        | 8        | 0  | 3        | 0         | 8          | 0        |
| 1993 | 0  | 2   | 10   | 44  | 12  | 5   | 0        | 1        | 23 | 3        | 0         | 15         | 1        |
| 1994 | 2  | 4   | 8    | 82  | 17  | 13  | 0        | 3        | 5  | 6        | 0         | 17         | 2        |
| 1995 | 2  | 5   | 10   | 63  | 22  | 5   | 0        | 1        | 0  | 12       | 1         | 12         | 2        |
| 1996 | 3  | 6   | 9    | 35  | 13  | 5   | 0        | 1        | 6  | 6        | 0         | 0          | 1        |
| 1997 | 0  | 2   | 8    | 35  | 10  | 2   | 0        | 0        | 9  | 9        | 0         | 0          | 2        |
| 1998 | 2  | 2   | 9    | 37  | 11  | 0   | 0        | 1        | 2  | 0        | 0         | 0          | 1        |
| 1999 | 1  | 1   | 3    | 31  | 7   | 2   | 0        | 0        | 1  | 0        | 0         | 0          | 1        |
| 2000 | 0  | 2   | 8    | 12  | 10  | 4   | 0        | 2        | 2  | 0        | 0         | 0          | 2        |
| 2001 | 0  | 0   | 4    | 27  | 19  | 0   | 0        | 0        | 8  | 0        | 0         | 0          | 0        |
| 合計   | 30 | 62  | 209  | 794 | 221 | 73  | 24       | 30       | 62 | 50       | 2         | 101        | 12       |

(合計 1670)

表3 年度別の症例数と経過状況

| 年度   | 発見数  | 治療中 | 経過観察中 | 受診中止 | 死亡数 |
|------|------|-----|-------|------|-----|
| 1977 | 2    | 0   | 1     | 1    | 0   |
| 1978 | 5    | 0   | 0     | 4    | 1   |
| 1979 | 5    | 0   | 0     | 5    | 0   |
| 1980 | 7    | 0   | 2     | 4    | 1   |
| 1981 | 12   | 0   | 4     | 8    | 0   |
| 1982 | 10   | 1   | 0     | 9    | 0   |
| 1983 | 26   | 1   | 2     | 22   | 1   |
| 1984 | 33   | 0   | 2     | 31   | 0   |
| 1985 | 55   | 0   | 10    | 45   | 0   |
| 1986 | 61   | 1   | 3     | 57   | 0   |
| 1987 | 67   | 0   | 6     | 61   | 0   |
| 1988 | 101  | 0   | 10    | 90   | 1   |
| 1989 | 152  | 1   | 1     | 149  | 1   |
| 1990 | 123  | 0   | 13    | 109  | 1   |
| 1991 | 128  | 0   | 7     | 121  | 0   |
| 1992 | 97   | 2   | 6     | 87   | 2   |
| 1993 | 116  | 1   | 11    | 103  | 1   |
| 1994 | 159  | 2   | 21    | 133  | 3   |
| 1995 | 135  | 2   | 15    | 117  | 1   |
| 1996 | 85   | 6   | 13    | 66   | 0   |
| 1997 | 77   | 4   | 15    | 58   | 0   |
| 1998 | 65   | 4   | 16    | 45   | 0   |
| 1999 | 47   | 6   | 16    | 25   | 0   |
| 2000 | 42   | 10  | 22    | 10   | 0   |
| 2001 | 60   | 10  | 18    | 31   | 1   |
| 計    | 1670 | 51  | 214   | 1391 | 14  |

表4 死亡例の内容

| 年度   | 性別 | 死亡年齢 | 診断名             | 症状           | 死因 |
|------|----|------|-----------------|--------------|----|
| 1978 | 女兒 | 6ヶ月  | ガラクトース血症I型      | 肺炎、白内障、肝・腎障害 |    |
| 1980 | 女兒 | 12日  | ガラクトース血症I型      | 急性肝不全、出血傾向   |    |
| 1983 | 女兒 | 3ヶ月  | ガラクトース血症(型不明)   | 突然死          |    |
| 1988 | 女兒 | 13ヶ月 | ガラクトース血症I型      | 小脳腫瘍         |    |
| 1989 | 男児 | 不明   | ガラクトース血症(型不明)   | 事故死          |    |
| 1990 | 男児 | 5ヶ月  | ガラクトース血症(型不明)   | 突然死          |    |
| 1992 | 女兒 | 5ヶ月  | ガラクトース血症(型不明)   | 心不全          |    |
| 1992 | 男児 | 2ヶ月  | ガラクトース血症(原因不明)  | ダウン症候群、心疾患   |    |
| 1993 | 男児 | 不明   | ガラクトース血症(疑い)    | 不明           |    |
| 1994 | 男児 | 24日  | ガラクトース血症I型      | 大腸菌の敗血症      |    |
| 1994 | 男児 | 8ヶ月  | ガラクトース血症(型不明)   | 染色体異常症、腹膜炎   |    |
| 1994 | 女兒 | 6ヶ月  | ガラクトース血症(型不明)   | 不明           |    |
| 1995 | 女兒 | 不明   | ガラクトース血症(II型ヘリ) | 心不全          |    |
| 2001 | 男児 | 3ヶ月  | ガラクトース血症(疑い)    | 心奇形、突然死      |    |

表5 検査センター別ガラクトース血症発見頻度

| 検査センター | 2000年     | 2001年     | 2002年     |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| A      | 1 / 3376  | 1 / 3372  | 1 / 6041  |
| B      | 1 / 6780  | 1 / 8770  | 1 / 15075 |
| C      | 1 / 6310  | 1 / 11096 |           |
| D      | 1 / 16350 | 1 / 19205 | 1 / 15939 |
| E      | 1 / 7084  |           |           |
| F      | 1 / 8599  | 1 / 10156 | 1 / 10025 |
| G      | 1 / 5252  | 1 / 5088  | 1 / 5889  |
| H      | 1 / 2490  | 1 / 2047  | 1 / 2698  |
| I      | 1 / 5946  | 1 / 5959  | 1 / 4857  |
| J      | 1 / 3799  | 1 / 2765  | 1 / 3576  |
| K      | 1 / 3685  | 1 / 6367  |           |
| L      | 1 / 1726  | 1 / 1734  |           |
| M      | 1 / 6370  | 1 / 6338  | 1 / 6304  |