

特殊ミルク安定供給のための治療例解析 の試み。 ヒスチジン血症について。

青木菊麿（愛育会総合母子保健センター）
大和田操（日大小児科）

研究目的及び方法

わが国の母子保健対策として、先天代謝異常の早期発見、早期治療による健全育成を目的に開始された新生児マス・スクリーニングは6年を経過し、実施率は97.8%（昭和57年度）に達している。発見された症例の治療に必要な特殊ミルクの共同安全開発事業は昭和55年秋から開始され、治療に必要な特殊ミルクの安定供給と改良開発の事業が実施されている。

一方、昭和52年から57年迄スクリーニングにより発見された症例の追跡調査は厚生省心身障害研究班（班長多田啓也教授）により実施され、これらの症例は若干の例外を除いて身体発育、発達指

数、脳波所見、その他の臨床検査所見は概ね正常範囲にあり、治療が順調に行なわれていることが確認されている。スクリーニングされている5疾患のうち、ヒスチジン血症は昭和57年度迄に839例が登録されており、低ヒスチジン食による食事療法は昭和56年度迄に発見された症例の70%に実施されている。そして治療例、未治療例の発達指数を比較して両群に差のないことが確認されている。このような結果から本症に対する治療指針は昭和52年9月に暫定的に定められて以来、現在までに2回改訂されており、最終的には血中ヒスチジン値15mg/dl以上の場合を食事療法の対象にすることになっている（表1）。

表1 ヒスチジン血症の暫定的治療指針

（厚生省心身障害研究班）

昭和52年9月

摂取ヒスチジン量は30mg/kg/日を一応の目安として治療を開始し、空腹時血中ヒスチジン値が3~5mg%の間に維持されるよう摂取ヒスチジン量を定める。

昭和55年6月

摂取ヒスチジン量は40~50mg/kg/日を一応の目安として治療を開始し、空腹時血中ヒスチジン値が10mg%以下（できるだけ3~8mg%の範囲）に維持されるよう、摂取ヒスチジン量を定める。

昭和56年11月

空腹時血中ヒスチジン値15mg%を越える例を食事療法の対象とする。

今回の研究目的は、これ迄行なわれた追跡調査の試料に基づいて治療のための特殊ミルクの改良開発を行なうため、以下の項目について追跡調査表から集計し、現在の治療指針との関連性を検討した。

- (1) 1歳の時点におけるヒスチジン血症患児の発達指数と、診断時血中ヒスチジン値との関連。
- (2) 出生時体重と診断時血中ヒスチジン値との関連性。
- (3) 出生年度別の患児の、生後6カ月、1年、2年、3年における血中ヒスチジン値、体重および発達指数の比較。

特に(3)の項目については、治療指針の改訂に伴う影響を求め、ヒスチジン血症の治療の状況を検討した。発達指数は津森・稲毛式により測定した。

研究成績および考案

表2はヒスチジン血症の1歳時における発達指

数と診断時血中ヒスチジン値との関連を分析したものである。発達指数を85以下、86～110、111以上の3群に分け、診断時血中ヒスチジン値を9.9 mg/dl以下、10～14.9 mg/dl、15 mg/dl以上の3群に分けて、それぞれの項目が cross するところの症例数を求めた。診断時血中ヒスチジン値から分けた3群に対する発達指数の分布は同様の傾向を示しており、診断時の血中ヒスチジン値が高くても、発達指数には影響がないことが確認された。

表3は出生時の体重と診断時血中ヒスチジン値との関連性を求めたものであるが、相互の影響は認められなかった。

表4は出生年度別に分けた各グループの6カ月、1歳、2歳、3歳の時点における血中ヒスチジン値の平均値および標準偏差値を示している。各グループの6カ月における血中ヒスチジン値を比較してみると、1978年に出生したグループでは5.46 ± 2.60 mg/dlであるのに対して、1981年出生のグループでは6.66 ± 2.66 mg/dl、1982年出生のグル

表2 1才時の発達指数と診断時血中ヒスチジン値

発達指数	Serum Histidine Level		
	under 9.9 mg/dl	10.0 - 14.9 mg/dl	over 15.0 mg/dl
under 85	3 (1.00%)	13 (1.79%)	4 (0.55%)
86 - 110	100 (13.79%)	54 (7.45%)	32 (4.41%)
over 111	231 (31.86%)	197 (27.17%)	76 (10.48%)

表3 出生時体重と診断時血中ヒスチジン値

Birth Weight	Serum Histidine Level		
	under 9.9 mg/dl	10.0 - 14.9 mg/dl	over 15.0 mg/dl
under 2499 g	18 (2.48%)	13 (1.79%)	4 (0.55%)
2500 - 2999 g	100 (13.79%)	54 (7.45%)	32 (4.41%)
over 3000 g	231 (31.86%)	197 (27.17%)	76 (10.48%)

ープは 7.52 ± 2.40 mg/dl であり、治療指針の改訂された1980年から少しずつ上昇していることが認められる。このことは1歳、2歳、3歳の時の血中ヒスチジン値をみても、年代とともに次第に少しずつ上昇の傾向にある。また年代別の各グループにおいても、出生後成長するにつれて血中ヒスチジン値が少しずつ上昇していく傾向にある。このことは、生後しばらくの期間は食事療法を実施し、成長とともにそれが緩和されていくためと想像される。

同様の分析を体重について行なったものが表5である。各年代別グループにおいて体重の増加は順調であり、グループ間に差は認められない。従ってヒスチジン血症の治療が発育に及ぼす影響は認められず、また血中ヒスチジン値の増加の影響もないと思われる。

表6は出生年度別グループの発達指数の分析を示す。生後6カ月における発達指数を出生年度別に比較してみると、軽度ではあるが差が認められ、スクリーニング開始初期の頃の発達指数が多少低い傾向にある。しかし発育とともにその差は殆ん

どみられなくなっていく。このことはヒスチジン血症の病態に対する考え方が初期には過大傾向にあり、より慎重に患児に接する態度が患児家族への過度の心理的影響を与えることになり、それが発達指数に表われたものとも推定される。

結 語

昭和52年新生児マス・スクリーニングの開始以来発見されたヒスチジン血症に関して、特にヒスチジン血症治療指針の改訂に伴う食事療法の影響を、身体発育、血中ヒスチジン値、発達指数について検討したところ、以下の結果が得られた。

- (1) 1歳時の発達指数と診断時の血中ヒスチジン値との関連性を求めたが、特定の傾向は認められなかった。
- (2) 出生体重と診断時の血中ヒスチジン値との関連性も得られなかった。
- (3) 発育に伴う体重の増加は順調であり、治療指針の改訂による影響は認められなかった。
- (4) 血中ヒスチジン値は生後6カ月、1歳、2歳、3歳の時点で平均値を求めると、出生年度別に次

表4 出生年度別における年齢別血中ヒスチジン値の推移

	6 M	1 Y	2 Y	3 Y
1977	5.44 ± 2.61 (n=24)	5.96 ± 1.96 (n=25)	6.60 ± 3.17 (n=22)	6.89 ± 1.85 (n=17)
1978	5.46 ± 2.60 (n=113)	6.12 ± 2.82 (n=109)	6.64 ± 2.56 (n=77)	6.85 ± 2.45 (n=67)
1979	5.52 ± 2.50 (n=168)	6.20 ± 2.96 (n=166)	6.96 ± 2.57 (n=129)	7.43 ± 2.15 (n=77)
1980	6.20 ± 2.49 (n=140)	7.16 ± 2.37 (n=121)	7.50 ± 2.47 (n=78)	
1981	6.66 ± 2.66 (n=129)	7.64 ± 2.63 (n=106)		
1982	7.52 ± 2.40 (n=32)	10.60 ± 4.12 (n=3)		

第に軽度の上昇傾向を示した。このことは多数のヒスチジン血症を扱った経験と治療指針の改訂に伴う摂取ヒスチジン量の制限の緩和によるものと考えられた。

(5) 出生年度別に発達指数の分析を行なったところ、平均血中ヒスチジン値の上昇とともに発達指数も軽度に増加する傾向が認められた。

(6) ヒスチジン血症の治療指針の改訂により血中ヒスチジン値は上昇したが、身体発育や発達指数には特に影響は認められなかった。

(7) ヒスチジン血症の治療に用いる特殊ミルクは、ヒスチジンを全く含まないものと、ヒスチジンを多少有するものと2種類開発されているが、血中ヒスチジン値が15 mg/dl以上の症例にのみ適応され、ヒスチジン摂取量の著しい制限は必要ないものと考えられる。

追跡調査表は厚生省心身障害研究班（班長多田啓也教授）がスクリーニング開始以後から昭和57年度迄集めたものであり、多田教授をはじめ貴重

な症例の資料をお示しいただいた各主治医の先生方に深甚の謝意を表します。この追跡調査は今後も引続き実施されており、多数の資料を分析して特殊ミルクの安全開発に役立てていきたい。

文 献

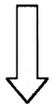
多田啓也：新生児マス・スクリーニング計画により発見された先天性代謝異常症の追跡調査。日児誌 87：2475～2485，1983年

表5 出生年度別における年令別体重の変動

	6 M	1 Y	2 Y	3 Y
1977	7.50±0.84 (n=13)	9.07±0.74 (n=19)	11.17±1.02 (n=17)	13.33±1.14 (n=19)
1978	7.97±0.84 (n=95)	9.49±1.00 (n=87)	11.86±1.23 (n=69)	13.93±1.62 (n=56)
1979	7.94±0.78 (n=143)	9.48±1.05 (n=140)	11.86±1.20 (n=109)	13.77±1.28 (n=72)
1980	7.96±0.83 (n=134)	9.60±1.09 (n=122)	11.66±1.21 (n=71)	
1981	7.93±0.90 (n=115)	9.33±1.01 (n=107)		
1982	8.06±0.92 (n=27)	9.50±0.46 (n=4)		

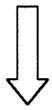
表6 出生年度別における年令別 DQ の推移

	6 M	1 Y	2 Y	3 Y
1977	104.0±12.6 (n=5)	101.5±10.12 (n=10)	104.7±15.57 (n=16)	112.5±9.43 (n=8)
1978	104.5±9.60 (n=33)	105.9±12.4 (n=41)	108.2±21.3 (n=32)	113.07±15.57 (n=29)
1979	107.8±12.3 (n=69)	110.6±9.9 (n=98)	112.2±17.6 (n=74)	107.8±11.2 (n=37)
1980	111.6±12.8 (n=66)	107.7±11.2 (n=80)	113.7±15.4 (n=49)	
1981	110.8±14.3 (n=46)	109.6±17.0 (n=62)		
1982	113.8±11.2 (n=9)	109.8±8.8 (n=4)		



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



研究目的及び方法

わが国の母子保健対策として、先天代謝異常の早期発見、早期治療による健全育成を目的に開始された新生児マス・スクリーニングは6年を経過し、実施率は97.8%(昭和57年度)に達している。発見された症例の治療に必要な特殊ミルクの共同安全開発事業は昭和55年から開始され、治療に必要な特殊ミルクの安定供給と改良開発の事業が実施されている。一方、昭和52年から57年迄スクリーニングにより発見された症例の追跡調査は厚生省心身障害研究班(班長 多田啓也教授)により実施され、これらの症例は若干の例外を除いて身体発育、発達指数、脳波所見、その他の臨床検査所見は概ね正常範囲にあり、治療が順調に行なわれていることが確認されている。スクリーニングされている5疾患のうち、ヒスチジン血症は昭和57年度迄に839例が登録されており、低ヒスチジン食による食事療法は昭和56年度迄に発見された症例の70%に実施されている。そして治療例、未治療例の発達指数を比較して両群に差のないことが確認されている。このような結果から本症に対する治療指針は昭和52年9月に暫定的に定められて以来、現在までに2回改訂されており、最終的には血中ヒスチジン値15mg/dl以上の場合を食事療法の対象にすることになっている(表1)。今回の研究目的は、これ迄行なわれた追跡調査の試料に基づいて治療のための特殊ミルクの改良開発を行なうため、以下の項目について追跡調査表から集計し、現在の治療指針との関連性を検討した。

- (1)1歳の時点におけるヒスチジン血症患児の発達指数と、診断時血中ヒスチジン値との関連。
- (2)出生時体重と診断時血中ヒスチジン値との関連性。
- (3)出生年度別の患児の、生後6ヵ月、1年、2年、3年における血中ヒスチジン値、体重および発達指数の比較。

特に(3)の項目については、治療指針の改訂に伴う影響を求め、ヒスチジン血症の治療の状況を検討した。発達指数は津森・稲毛式により測定した。