

ヒスチジン血症児の追跡調査の問題点

※ 武貞昌志、長谷 豊、松岡敏子

要 約

ヒスチジン血症が7~8,000人に1人と高頻度にスクリーニングされるようになり、当初言われた発達水準の低下、言語の問題などを伴わないケースが多く見出された。また、追跡調査に基づいて本症が良性のものとして位置づけられるようになった。その結果、現在のスクリーニングにおける cut of pointでの追跡や治療を行うことの可否について実態に即した見直しが求められる。その一方で、現実に発達障害や情動障害をもつヒスチジン血症児の存在すること、その際、言語発達の問題が目立ち、その背後には聴覚の障害や音刺激の記憶が正常に比し短いなどの報告もあり、慎重な見直しが求められた。そこで、①ヒスチジン血症が治療にかかわらず、大部分の症例に異常に認められないことから本症とは別の因子の関与の検討が望まれる。②知能指数・発達指数の80以下の症例と血中ヒスチジン値との関係が認められないことやこれらのケースでは周産期障害の頻度が高い傾向にあることから本症と別の因子の関与が疑われる。この2点から、ヒスチジン代謝関与以外の因子を想定した場合にヒスチジン代謝とその問題が相互に関係しあって症状を顕在化する可能性があるのか、また、従来の①②の結論に至った調査研究法や解析法に妥当であったかを検討した。そして、スクリーニングを今後どのようにするか早急に結論を出す必要があると考えた。

見出し語：ヒスチジン血症、発達障害、学習障害

研究方法

和田班では、昭和58年からヒスチジン血症追跡調査を行っており、私達の追跡症例と比較した。さらに、一昨年、知能指数、発達指数の低いケースの存在を報告したが、今回はその特徴について、増補新K式検査でのDQ特徴について検討した。指数を一応マーカーとして用いたが、そのテスト実施にあたっては、この分野での専門歴25年のサイコロジストが担当し、児の行動特徴や親との面接による諸情報をもとに症例検討的にCheckし、DQの数値の意味づけを再検討した。対象は新生児マス・スクリーニング

で見えされ、大阪市立小児保健センターで追跡した24名（延べ46名）である。男子14名（延べ25名）、女子10名（延べ21名）で年齢は3才未満から9才以下にわたっている。

結 果

従来の研究成果からは、青木らのまとめ（表1）と私達の追跡児と略同様である。

また、増補新K式検査でのDQ特徴をまとめたものが表2である。

(1) 発達指数を性、年齢を区別せずにみると、全体領域(T)、認知適応領域(C.A)；言語・社会領域(L.S)のいずれの領域でも中間の

大阪市立小児保健センター Osaka Children's Medical Center

※ Department of Neuropsychiatry

※※ Department of Pediatrics

表1. ヒスチジン血症

- ①ヒスチジン血症は治療の有無にかかわらず、大部分の症例に異常は認められていない。
- ②知能指数(IQ)、発達指数(DQ)80以下の症例は、全ヒスチジン血症の2.7%であり、血中ヒスチジン値との関係は認められない。
- ③IQ、DQ80以下の症例は、周産期の障害の頻度が高い傾向にある。

IQ、DQ低下の諸因子	ヒスチジン血症全症例	IQ、DQ80以下の症例
症例数	1,545	41(2.7%)
血中ヒスチジン値		
20mg/dl以上	84(5.44%)	2(4.9%)
15mg/dl以上	365(23.6%)	11(26.8%)
周産期の障害		
仮死	38(2.46%)	3(7.3%)
呼吸障害	15(0.97%)	0
黄疸高度	81(5.24%)	3(7.3%)
痙攣	8(0.52%)	2(4.9%)
低出生体重(2,500g以下)	69(4.47%)	5(12.2%)
脳波異常	55(3.56%)	3(7.3%)
経過中の痙攣	31(2.01%)	2(4.9%)

90~109を得たものが一番多く、殊にT領域、C.A領域では対象児総数の2/3と多く、110以上は少なく10%、89以下の児は20%である。L.S領域では発達指数(DQ)89以下は35%を数える。対象児の年齢を分けてみると、上記のこれらの傾向は3才11ヶ月迄の児に顕著である。4才以上では例数が少なく、個体差が大きく関与するが上記の傾向がみられなくなる。性別での傾向は3才11ヶ月迄の児でも男児にその傾向は強いが、L.S領域での問題は女児でも3才児未満の児には認められる。

(2)次に対象児の発達水準についての個人内差を、C.A領域とL.S領域との二つの発達指数間の差と比較すると、両領域間の指数で15以上の差があるものは22名で約半数である。この傾向は、どの年齢段階の児にもみられる。K式検査の標準化は改訂が成ってまだ7年を経っていないこと、領域相互間の相関は高いことから、こ

表2. 増補新K式検査でのDQ特徴

- 46人(♂25:♀21)
1:11~8:11
- 全領域 DQ 80~116
認知・適応領域 DQ 83~134
言語・社会領域 DQ 68~122
- ↓
- A. いずれの領域も
- 1) 3:11迄は低い
 - 2) 4:00以上で平均値異常のものが多い
 - 3) 認知・適応DQ>言語社会DQのものが6:00以上に多い
- B. 経年的には
- 1) 全領域DQ及び言語・社会DQでは上昇するものが多い。
 - 2) 認知・適応DQは上昇・下降の双方をみせる変動がある。

表3.

- 1) ヒスチジン値が上昇すれば障害、又は問題度が上昇するか、又は相関しないのか。
- 2) 治療群と非治療群の間では差があるか。
- 3) 脳になんらかの問題がある場合には、ヒスチジン代謝の異常が何んらかの問題をmanifestする可能性は否定し得るか。

の資料から対象児の多くが領域間差が大きいことが指摘できる。しかもL.S領域の方がC.A領域に比してDQが低い(30名)こと、その逆の差をもつ児(10名)に倍して多く認められる。このDQの領域相互間の個人内差に関する傾向は性差を問わない。

(3)複数回数を被検した児は、12人であり、その経年的変化をみた。歴年令とともにDQが10以上上昇したのは、T領域、C.A領域、L.S領域のいずれでも比較された組合せ22対のうちの8~10対で1/3強であった。10以上下降したものはT領域では1対のみで、L.S領域では認められず、C.A領域では5対で約1/4強であった。なお、3回以上の回数を被検した児の中には、C.A領域は上昇・下降の双方をみせる変動があった。

考 察

今回、私達が追跡したヒスチジン血症児においてその多くは、発達上大きな偏りをもたない

が、約20%の児の発達に軽い遅れがみられる。殊に言語・社会領域での遅れを示すものは、対象児の1/3に上り、4才未満の児にはその傾向が強い。ヒスチジン血症児に言語の遅れや自閉傾向など言語的な理解と表現に関連した症状をもつ問題が従来報告されたことと一致する。この4才未満においてこうした特徴のみられることは、それらを基礎にした後の発達行動上に影響を与え、言語の遅れや自閉傾向・学習障害を惹き起こす可能性を見込む指標となる。次に言語・社会領域と認知・適応領域の間で比較的大きな個人内差をもつものが半数であったことは、日常行動の中でも比較的その領域に関連した行動で自他の気づき得る達成水準の差となって表れる。この差は児自身には目標の立てにくさ、要求水準の調節のしにくさをもたらし、失敗感や自我肥大と縮小にかかわる不安感情を招く。また、親からすれば児への期待水準を見積りにくく、期待の満足と不満足との混乱のために、児は他者との接触に諸種の緊張を醸成する。殊に言語・社会領域に劣る児はその領域と関連する日常行動では、伝達の適否が明らかになりにくいために、その児の言語・社会領域の弱点を改善されるような機会を受けにくい。言語的伝達が全ての伝達手段の中核であり多くを占めるようになる就学期になれば、早晩学習障害と結びつくことが予見される。次に発達指数の経年的変化では軽い遅れに関しては比較的回復するものが多かったが一部に上昇、下降の双方をみせる変動のあることは児の養育環境と関連しているものと考えられる。

しかし、こうした異常・問題点がヒスチジン代謝の直接的原因によるものか、二次的のものかとか、ヒスチジン代謝と関係のない別の要因によるものか、その要因とヒスチジン代謝との相互関係によっておこるのが今後のマス・スクリーニングのあり方の中でヒスチジン血症を取り扱う重要なポイントとなる。そこで表3のポイントについて検討したわけであるが、①ヒス

チジン値が上昇すれば障害、または問題度が上昇するか否かについては、知能指数や発達指数の面で、また、小児異常行動の評価の面で相関は少なくとも認められないといえる。また、②治療群と非治療群の間では差は認め難い。③の脳のなんらかの問題がある場合という点では、発達の遅れ傾向のみられるものには周産期の障害の頻度が高い傾向にあるが、それは一般児の発生頻度に比し、特に顕著とは言えない。こうした事から脳になんらかの問題がある場合にも、ヒスチジン代謝が何らかの問題をmanifestする可能性がないとなればマス・スクリーニングからヒスチジン血症を除外するとか、特定のケースに限るとかの見直しが計られるべきであろう。Maternal histidinemiaについても、生まれた児が正常の発育をしたとの多田らの報告の一面で脳障害の存在を指摘する報告もある。このようにヒスチジン血症については多くの意見が出ているが、興味深いのは、The Metabolic Basis of Inherited Diseaseの第4版(1978年)で14頁をさいて記述されたヒスチジン血症が、第5版(1983年)では1頁の記述にとどまり、それが第6版(1989年)では14頁をさいて本症の精神面の障害の有無について、関連あり、なし双方の意見を公平に取り上げ議論しており、興味深く考えられた。

文 献

- 1) 青木菊磨：厚生省心身障害研究、マス・スクリーニングに関する研究報告書、昭和62年度 p.16~18
- 2) 武貞昌志、他：厚生省心身障害研究、マス・スクリーニングに関する研究報告書、昭和58~63年度
- 3) The metabolic Basis of Inherited Disease
第4版 p.268~282 (1978年)
第5版 p.347~348 (1989年)
第6版 p.563~577 (1989年)



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 ヒスチジン血症が7~8,000人に1人と高頻度にスクリーニングされるようになり、当初言われた発達水準の低下、言語の問題などを伴わないケースが多く見出された。また、追跡調査に基づいて本症が良性のものとして位置づけされるようになった。その結果、現在のスクリーニングにおける cut of point での追跡や治療を行うことの可否について実態に即した見直しが求められる。その一方で、現実に発達障害や情動障害をもつヒスチジン血症児の存在すること、その際、言語発達の問題が目立ち、その背後には聴覚の障害や音刺激の記憶が正常に比し短いなどの報告もあり、慎重な見直しが求められた。そこで、

ヒスチジン血症が治療にかかわらず、大部分の症例に異常に認められないことから本症とは別の因子の関与の検討が望まれる。知能指数・発達指数の80以下の症例と血中ヒスチジン値との関係が認められないことやこれらのケースでは周産期障害の頻度が高い傾向にあることから本症と別の因子の関与が疑われる。この2点から、ヒスチジン代謝関与以外の因子を想定した場合にヒスチジン代謝とその問題が相互に関係しあって症状を顕在化する可能性があるのか、また、従来の の結論に至った調査研究法や解析法に妥当であったかを検討した。そして、スクリーニングを今後どのようにするか早急、に結論を出す必要があると考えた。