

ヒスチジン血症児の学童期の現状とマススクリーニングについて

武貞 昌志、長谷 豊 (大阪市立小児保健センター)
和田 義郎、斎藤 久子、森下 秀子 (名古屋市立大学小児科)
成瀬 浩 (杏林大学総合医研)

【要約】ヒスチジン血症は、1961年のGhadimi¹⁾らの報告例に始まり、知能障害・言語障害の臨床症状・痙攣などの臨床症状を呈し、ヒスチダーゼの先天性欠乏のため、血液・尿などでヒスチジンおよびその代謝産物が増量する、稀な常染色体劣性遺伝性の先天性代謝異常症と当初は認識されていた。しかし、新生児スクリーニングの導入の結果、当初考えていたよりはるかに高頻度に症例が発見され、明かな症状を持たない症例や生化学的所見と臨床症状が直接結びつかない症例が多く、遺伝形式も常染色体劣性とは考えられない家系もあることなどがわかってきた。そこでマススクリーニングのあり方・治療の是非についての検討が求められた。

今回私達は、ヒスチジン血症児の追跡調査の一環として学童期の現状について、問題症状をもつ児に焦点をあてて調査し、発達障害や行動障害を示す児が存在することから、現行のヒスチジン血症マススクリーニングのあり方について考察を行ったので報告をする。

【見出し語】ヒスチジン血症、自閉症、行動異常、発達障害

【研究方法】過去S. 59～63年の研究について、表1のように問題点を整理した。その結果、1)は否定され、2)も有意な差はみられないとの結果を得たが、3)は証明し得ていない。そこで平成元年の研究ではスクリーニングされた症例を個別に新K式発達検を分析し、表2の結果を得ている。そこで、昨年是对照群とヒスチジン血症について、発達行動評価間に有意な差がみられないのは、昨今の障害児統合教育などのため、対照そのものが真の対照になり得ないのではないのかと考えた。そこで一定基準で両群を3群に整理して比較を行ったところ、発達において有意差のみられることが明かとなった(表3)。こうした児の追跡研究は質問紙法による調査には限界があり、熟練したサイコロジストによる個別検査が望ましく、又対照の設定も十分慎重でな

ければならないと考えた。しかし、今回はスクリーニングされた全代謝障害児の就学状況を青木らが行うことに注目し、ヒスチジン血症児(対象児、大阪市立小児保健センター及び名古屋市立大学小児科で追跡中の児(各53名、39名)中アンケート回収された計92名(90%)について調査を行った(表4)。調査項目は青木と同じものに言語面5項、coner'sの親質問紙の10項目を追加してcheckを行ってもらった。

また名古屋グループは、大阪市立小児保健センター例(51例)と名古屋市立大学小児科例(44例)の95例(そのうち1-3年生の低学齢児は63例)について、対照として愛知県西尾市の農村地帯の某小学校の低学年1-3年生の欠席者を除いた163例をとり、解析を行った。

【結果】ヒステジジン血症児の就学状況については養護学級2名(2.2%)、就学の延期はない。学校生活で問題のあるもの5名(5.4%)。成績は3段階評価でもう少しのもの9名(9.8%)、5段階評価では1、2のものが10名(10.9%)、成績が年々低下するもの2名(2.2%)、友人がないか少ないもの28名(30.4%)、いじめにあうもの19名(20.7%)、人見知り29名(31.9%)、不器用7名(7.6%)興味こだわりの問題のあるもの28名(30.4%)、ルール遊びの出来ないもの22名(23.9%)に問題があるとされた。又、表5にみるように心配ありとするもの17名(18.5%)、会話に問題のあるもの13名(15.2%)であった。性格特徴については、表7に示すように落ちつきがない(33.7%)、わがまま(37%)、短気(27.2%)、飽きっぽい(20.7%)が問題を持つ児により関係深くもみられることは注意を要する。言語面やconer'sの質問項目の問題行動は、表8、表9に示した。その際、少し目立つ1/2点、目立つ1点、非常に目立つを2点と重みづけをして各症例での得点をみると表10、表11のように示される。言語面で症状のあるものは34.8%であるが、それが将来何らかの対人関係に影響すると考えられるのは、きびしく見積もっても10名(10.9%)、問題行動では後者は20名(21.7%)となる。これらの出現頻度が対照児と比較したらどうなるかは残念ながら今回は資料が整っていない。

しかし名古屋グループでの調査結果からは次のことが明かとなった。図1でわかるように「声を出すことが少ない」は対照群に有意に多く、「前に聴いたこと、言われたことを独り言のように言う」ではヒステジジン血症(H群)が有意に多かった($P<0.05$)。その他の項目では有意差は見られなかった。名古屋市立大学例のみでも検討を行った(図2)。「前に聴いたこと、言われたことを独り言のように言う」、「強情で自分勝手過ぎる(友達ができない)」は有意にH群に多かった

($P<0.01$)。「言葉で指示しても従わない」はH群に多い傾向が見られた($P<0.1$)。その他の項目では有意差はなかった。

【考察】ヒステジジン血症は、文献的に言語障害、言語遅滞、自閉症などが問題として取り上げられている²⁾。

新生児スクリーニングで発見され、大阪市立小児保健センターにおいて受診したヒステジジン血症のうち3才以上の59例を対象に、我々は、津守・稲毛式発達質問表と小児行動評価研究会の小児行動質問表を用い、発達と行動評価をアンケート調査で行ってきた³⁾⁴⁾。その結果、全体の平均DQは正常であるが、発達プロフィールをみるといずれの年齢でも探索・操作と言語面が低く、特に探索・操作面での問題がうかがわれた。年齢差の少ない5才以上での治療群と非治療群においては差をみなかった。行動評価では、異常行動面での動き、情動は3才児を除き問題は少なかったが、意欲、対人関係、特に意欲面での問題行動のチェック率が高かった。自閉行動評価で少数例に認知行動、対人・社会性、言語面での問題点がうかがわれた。いずれも治療、非治療での有意差はなく、加齢により問題行動が減少する傾向にあった。

石川・和田ら⁵⁾は治療、非治療例ともに自体には問題ないが、行動面における多動傾向やattachmentの問題を示す例が高率であり、神経心理学的には言語、特に言語表出面や視知覚認知面で加齢とともに変化して正常範囲からの逸脱がみられたと報告している。

斎藤らは⁶⁾、ヒステジジン血症66例について神経心理学的な観点より対照と比較しながら追跡調査を行い、2歳前後では言語遅滞が対照に比して多く、6~7歳では学習面の問題例の発達障害が対照より多数に見られるとした。そして、最も明確な異常としては、Neville⁷⁾、Kotsopoulos⁸⁾らが報告しているような自閉的な症例の4例であると報告した。この

自閉的な例については4例中3例は加齢に従って症状の軽化が見られた。これは早期発見により早期の治療教育が可能であったためとも考えられるとしている。発達面の分析では、津守・稲毛式、WISC-ITPAのいずれも、IQまたはDQは患者群に低値であると報告している。

これらの行動や言語面での異常がヒスチジン代謝異常によるものか、単なる“発達のずれ”なのか、またヒスチジン血症告知が親の児への関わりに変化を及ぼした結果なのか、などは今後の検討課題である。

ヒスチジン血症の知能障害の程度は、フェニルケルトン尿症に比較し軽度である。これは血中ヒスチジン濃度がフェニルケルトン尿症のフェニルアラニン濃度ほど上昇しないためと考えられている。上昇しない理由としては、ヒスチジンの腎でのクリアランス値が高いことやアミノ基転移によるヒスチジンからイミダゾールピルビン酸への代謝経路が効果的に働くことなどが挙げられている。一般的に乳児期には蛋白摂取量が多いと血中アミノ酸が増量する傾向が強い。そこで高蛋白摂取により血中ヒスチジン濃度の上昇が強くなり、知能発達に影響を及ぼすとも考えられる。一方、必須アミノ酸の過剰は一般に毒性を示すものであるが、知能正常なヒスチジン血症も多いためにヒスチジンおよびその代謝産物そのものが知能障害の原因にもなりえるものであろうかとの疑問を抱く人も多い。言語障害は、当初ヒスチジン血症の特徴的臨床症状と考えられていたが、最近では知能障害に伴った症状とする考えが強い。実際言語障害をもつ児のスクリーニングでほとんどヒスチジン血症は発見されていない。

報告された言語障害の内容や原因をみると、発音の不明瞭、言語表出の遅れ、言語刺激の記憶保持能力の低下などの障害が見られている。これらは知能障害がない場合には、“発達のずれ”と考えられる要素も多く、ヒスチ

ジン代謝との関連も明確ではない。自閉症との関係については不明な点があるが、私達は自閉症児と診断された児の血中、尿中ヒスチジン値のアミノ酸バランスについてもCHECKを行ったが、特異な例は見出されなかった。

治療に関して、現在までの治療例では、ほとんどが2才までに血中ヒスチジン値が10mg/dl以下となり、治療の必要がなくなり中止しているか、又は高蛋白食品の摂取を避けた食事のみに移行している。ヒスチジン血症のスクリーニングと治療に関して、「必要とする」との立場を取るの、Tahhammer（オーストリア）、Konrower&Sardharwalla（イギリス）、Lyon（ニュージーランド）やGathride（アメリカ）で、「急速な脳の発達をみる生後2年間は治療が必要である」との意見である。低ヒスチジン治療食により知能障害や言語障害が改善した報告はないが、6ヶ月で治療を中止し、8ヶ月で運動失調が出現、治療の再開により3ヶ月で消失した症例⁹⁾や、抗痙攣剤に反応しないミオクロニー発作を呈し、血清ヒスチジン値が6ヶ月時、17mg/dl、7ヶ月時、25mg/dlと高値であることが判明し、10日間のヒスチジン制限食により発作が消失した症例¹⁰⁾の報告から、スクリーニングで発見された症例の中に、治療が必要でその効果が期待される症例が混じる可能性を主張している。

一方、「必要としない」との立場を取るの、Levy（アメリカ）、Clayton（イギリス）らで「ヒスチジン血症と脳障害との関係は証明されないので治療を行う必要はない」との意見である。Scriver&Levy¹¹⁾は、1977年までに報告された症状を有するヒスチジン血症56例の後方視的調査で、ヒスチジン血症として報告された発端者の79%が脳障害を有し、その同胞のヒスチジン血症の半分に脳障害が認められたとしながらも、調査対象とした報告例の国や地域の17年間の新生児人口から現在報告されている頻度（ $8\sim 16\times 10^3$ ）で推定

したヒスチジン血症の知能の正規分布は、正常人の知能分布と変わりなく、脳障害を有するヒスチジン血症は約1%（多くても2~3%）を占めるに過ぎないとし、新生児スクリーニングで発見された症例の追跡調査で正常発達を示したとの前方視的調査の結果と合わせて、ヒスチジン血症は疾患ではなく、ヒトの多形性の1表現形に過ぎないとした。

鈴木は脳障害の生じた症例はないにしても、それが単に血中濃度が高くならなかった結果なのか、あるいはヒスチジンの生物学的効果が著しいものでない結果なのか、もう少し定量的な実験が必要であるとコメントしている。

私達の追跡調査も、特殊な状況下でヒスチジン血症が知能発達などの危険因子になる可能性を否定しきれない。例えば脳障害を有するヒスチジン血症の約1/3にある周産期異常である。このような症例には15mg/dl以下でも治療を考慮する必要があるかも知れない。

Scriver & Levy¹⁾ は彼らの見解から、ヒスチジン血症の新生児スクリーニングはスクリーニングの公的事業の定義に合わないとし、続けるなら研究の目的で行うことを提唱している。しかし彼らの見解はあくまで推計を基にしたものであり、報告された知能障害を他の先天性代謝異常症に比し、明らかに軽度であり、見逃される可能性もあることを考慮すると彼らが考えるより多い可能性もある。さらに知能障害のある患者をスクリーニングすると、新生児スクリーニングで発見される頻度の10倍の頻度でヒスチジン血症が発見されること、ヒスチジン血症と報告された発端者の約8割に脳障害があること、低ヒスチジン食事療法により運動失調や痙攣の改善した報告例のあること、自閉症状をしめす例があることや精神症状を伴う成人ヒスチジン血症例の報告などを総合すると直ちに中止するには危険が大きいように思われる。

新生児スクリーニングで発見されるヒスチジン血症のヒスチジン値は15mg/dl以下の症

例が多く、20mg/dl以上が持続する症例は少ないので著明高値例の検討があまりなされていない。又ヒスチジン血症の知能障害は軽いと言われるが、新生児スクリーニングの追跡調査においても、明確な原因がなく軽い知能障害を持つ症例があり、総合的な発達指数は正常範囲にあるが発達のアンバランスや行動面で正常から逸脱していると評価される症例もある。学童期以上の症例の総合的な検討の結果を待たなければ、ヒスチジン血症の予後の適切な判断は出来ないと考えられている。

ヒスチジン血症は種々の点から遺伝的異質性の強い疾患と考えられるが、現時点では明確に分類し、治療の必要なヒスチジン血症を新生児期に見分けることは出来ない。発達や行動評価でみられる異常は、一種の“発達のずれ”とも考えられ、ヒスチジン血症であると親への告示の影響も心配される。このことから今後は血中ヒスチジン値が15mg/dl以上の場合に治療を行うとの治療指針を検討してスクリーニングでのカットオフ値を上げることも必要となる。そして、前思春期以後の問題点が追跡されていないことも考えあわせ、追跡研究の可能なところで研究的に追跡することも一つの方法であると考えられる。

いずれにしても何が子どもにとって幸せかの視点にたって Quality of Lifeを考えて、一歩突き進んだきめ細かい問題への配慮が必要であると考えられる。

【文献】

- 1) Ghadimi, H., et al.: A familial disturbance of histidihide metabolism. *NEW Engl. J. Med.* 265 : 221-227, 1961
- 2) Ishikawa M., et al. : Development of histidinaemic patients: Follow-up study of five cases with neuropsychological symptoms. *Acta Paediatr. Jpn* 29:444-448 1987
- 3) 武貞昌志, 長谷豊, 他: ヒスチジン血症の

治療評価について, 厚生省心身障害研究マスキューニングに関する研究, 研究報告書 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991年度

4) 長谷豊: ヒステジジン血症: 新生児スクリーニングハンドブック (成瀬浩, 松田一郎編) 59-67: 1989

5) 石川道子, 他: Histidine血症児の言語発達追跡調査, 小児の精神と神経, 25: 261-268 1985

6) 斎藤久子, 他: ヒステジジン血症児追跡調査: 昭和63年厚生省, 心身障害研究・マスキューニングに関する研究報告書 127-130頁

7) Neville B.G.R., et al.: Histidinaemia; Study of relation between clinical and biological findings in 7 subjects. Archives of Disease in Childhood, 47: 190-200, 1972

8) Kotsopoulos S., et al.: Histidinemia and infantile autism. Journal of Autism and Developmental Disorders, 9: 55-60, 1979.

9) Thalhammer, O.: Neonatal screening of histidinemia. In Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism (Bickel, H. Guthrie, R., Hammersen G., eds.), p. 59-66, Springer-Verlog. Berlin. 1980.

10) Dyme, I.Z., et al.: Histidinemia. Am. J. Dis. Child. 137: 256-258 1983

11) Scriver, C.R. and Levy, H.L.: Histidinemia. Part II: Reconciling retrospective and prospective findings. J. Inher. Metab. Dis. 6: 51-53, 1983

表1. 従来の研究から

- 1) ヒステジ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、ヒステジ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。

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異常で平均値異常のものが多い
- 3) 認知・適応DQ > 言語社会DQのものが多い
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4. 対象

男 54 (58.7%)	小学1年~3年 50 (54.3%)
女 38 (41.3%)	小学4年~6年 34 (37.0%)
	中学1年~2年 8 (8.7%)
計 92	計 92

表3. ヒスチジン血症児における発生頻度 (N=40) 上段
 コントロール群における発生頻度 (N=535) 下段

単位：％

	運 動	探索・操作	社 会	生活習慣	言 語
A以上	27.5 23.7	25.0 36.1	20.0 40.0 ***	17.5 36.3 ***	25.0 47.1 ***
B以上	45.0 56.0	52.5 75.4 ***	55.0 83.2 ***	62.5 77.8	57.5 71.6 ***
C以上 B未満	32.5 28.4	32.5 16.1 ***	37.5 15.5 ***	0.0 0.0	27.5 23.9
C未満	22.5 15.5	15.0 8.6	7.5 1.3 ***	37.5 22.2 **	15.0 4.5 ***

* 有意水準5.0%、 ** 有意水準2.5%、 *** 有意水準1.0%

表5. 心配事

心配事がある	17 (18.5)
心配事がない	75 (81.5)
計	92

表6. 会 話

問題がない	79 (85.9)
心配事がある	10 (10.9)
トーンが高い	1 (1.1)
相手の顔を見ない	2 (2.2)
計	92

表7. 性 格

根気がある	40 (43.5)	落ち着きがない	31 (33.7)
飽きっぽい	19 (20.7)	思いやりがある	57 (62.0)
積 極 的	32 (34.8)	素 直	44 (47.8)
消 極 的	32 (34.8)	わがまま	34 (37.0)
短 気	25 (27.2)	そ の 他	6 (6.5)
気が長い	6 (6.5)	計	92

表8. 問題行動 (言語面)

項 目	非常に自立つ	目立つ	多 少自立つ	目立たない	計
1. 声をだすことがすくない	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.5)	84 (91.3)	92 (100)
2. 自分から話しかけようとしらない	1 (1.1)	4 (4.3)	5 (5.4)	80 (87.5)	92 (100)
3. 前に聞いたこと、言われたことをひとりごとのように言う	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.3)	84 (91.3)	92 (100)
4. 場面にふさわしくないことを言う	0 (0.0)	2 (2.2)	9 (9.8)	79 (85.9)	92 (100)
5. 言葉で指示しても従わない	3 (3.3)	3 (3.3)	18 (19.6)	67 (72.8)	92 (100)

表9. 問題行動

項 目	非常に 目立つ	目立つ	多 少 目立つ	目立た ない	計
6. 落ちつかず、動きすぎる	2 (2.2)	2 (2.2)	18 (19.6)	68 (73.9)	92 (100)
7. いらいらして興奮しやすい	0 (0.0)	4 (4.3)	17 (18.5)	70 (76.1)	92 (100)
8. 強情で自分勝手すぎる (友人ができない)	0 (0.0)	7 (7.6)	7 (7.6)	76 (82.6)	92 (100)
9. 手をつけた仕事を完全に終える ことができない	0 (0.0)	3 (3.3)	23 (25.0)	64 (69.6)	92 (100)
10. いつも、せかせかもじもじして いる	0 (0.0)	3 (3.3)	4 (4.3)	83 (90.2)	92 (100)
11. 集中できず、すぐ注意が散漫 する	1 (1.1)	6 (6.5)	21 (22.8)	62 (67.4)	92 (100)
12. 要求がすぐかなえられないと、 我慢できない	1 (1.1)	6 (6.5)	21 (22.8)	61 (66.3)	92 (100)
13. しばしば、またちょっとしたこ とで泣き叫ぶ	0 (0.0)	3 (3.3)	11 (12.0)	76 (82.6)	92 (100)
14. 情緒(気分)はすぐに、また 激しく変動する	0 (0.0)	1 (1.1)	8 (8.7)	80 (87.0)	92 (100)
15. かんしゃくを起こし、爆発的で 予想しにくい行動をとる	0 (0.0)	1 (1.1)	6 (6.5)	84 (91.3)	92 (100)

表10

1-5項目 の得点	0.0	60 (65.2)	(65.2)
	0.5	13 (14.1)	(79.3)
	1.0	9 (9.8)	(89.1)
	1.5	4 (4.3)	(93.5)
	2.0	3 (3.3)	(96.7)
	3.5	1 (1.1)	(97.8)
	4.0	1 (1.1)	(98.9)
	6.0	1 (1.1)	(100.0)
計	92		

表11

1-15項目 の得点	0.0	37 (40.2)	(40.2)
	0.5	12 (13.0)	(53.3)
	1.0	15 (16.3)	(69.6)
	1.5	6 (6.5)	(76.1)
	2.0	2 (2.2)	(78.3)
	2.5	3 (3.3)	(81.5)
	3.0	6 (6.5)	(88.0)
	3.5	2 (2.2)	(90.2)
	4.0	3 (3.3)	(93.5)
	4.5	2 (2.2)	(95.7)
	5.0	1 (1.1)	(96.7)
	6.0	1 (1.1)	(97.8)
6.5	1 (1.1)	(98.9)	
7.0	1 (1.1)	(100.0)	
計	92		

図1. ヒスチジン血症児の行動(6-10歳児)

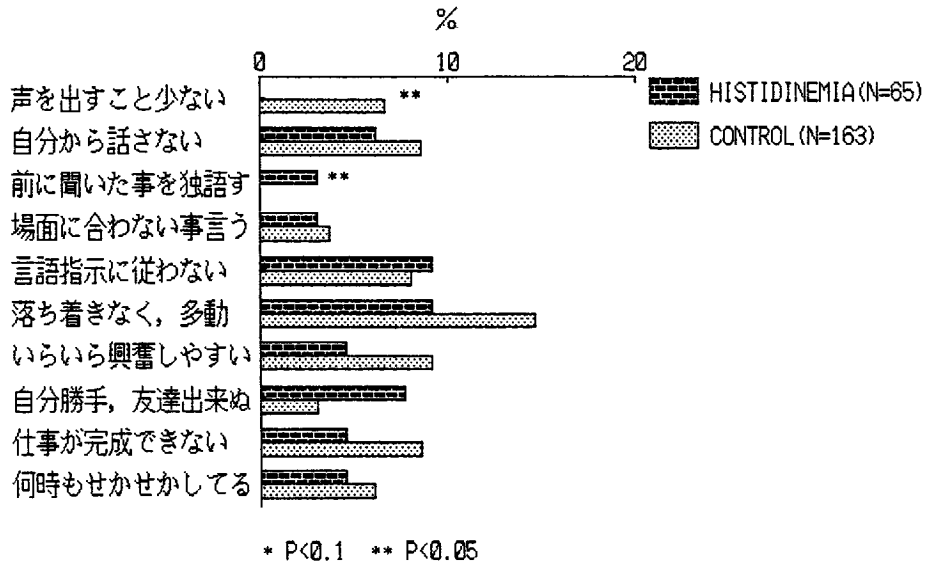
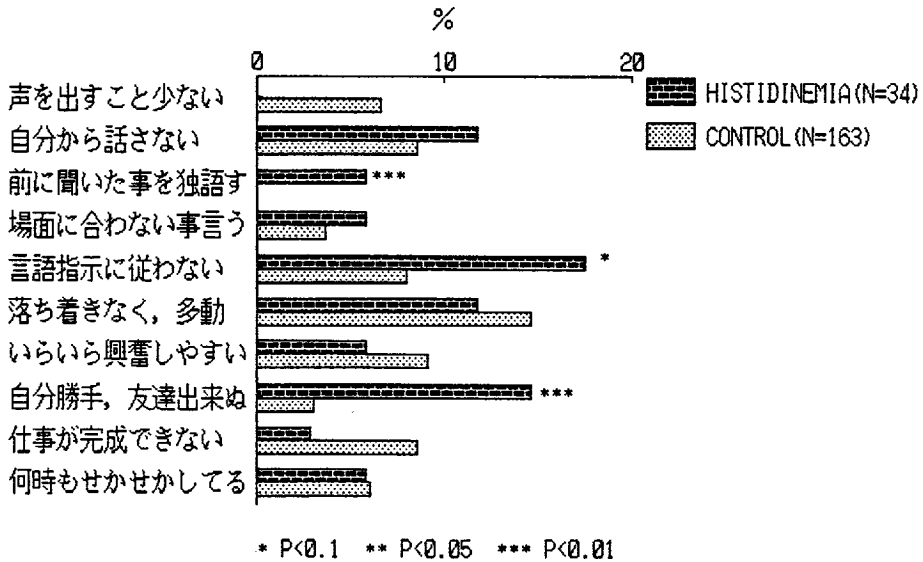
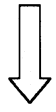


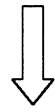
図2. ヒスチジン血症児の行動(名古屋市大6-10歳児)





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】ヒスチジン血症は、1961年のGhadimi¹⁾らの報告例に始まり、知能障害・言語障害の臨床症状・痙攣などの臨床症状を呈し、ヒスチダーゼの先天性欠乏のため、血液・尿などでヒスチジンおよびその代謝産物が増量する、稀な常染色体劣性遺伝性の先天性代謝異常症と当初は認識されていた。しかし、新生児スクリーニングの導入の結果、当初考えていたよりはるかに高頻度に症例が発見され、明かな症状を持たない症例や生化学的所見と臨床症状が直接結びつかない症例が多く、遺伝形式も常染色体劣性とは考えられない家系もあることなどがわかってきた。そこでマススクリーニングのあり方・治療の是非についての検討が求められた。

今回私達は、ヒスチジン血症児の追跡調査の一環として学童期の現状について、問題症状をもつ児に焦点をあてて調査し、発達障害や行動障害を示す児が存在することから、現行のヒスチジン血症マススクリーニングのあり方について考察を行ったので報告をする。