

ヒスチジン血症に対するマススクリーニングの効果評価に関する研究
(分担研究：マス・スクリーニングのテクノロジー・アセスメントの評価方法
に関する研究)

武田英二

要約 ヒスチジン血症の新生児マススクリーニングに関する文献の研究設定について批判的吟味を行い、マススクリーニングの効能と早期発見の効果について検討した。本邦および国際的調査の治療効果に関する文献のうち、治療効果がないと報告している論文の多くは米国予防医学Task forceのII-3、すなわち介入の有無を問わない多様な時系列研究による根拠を有している。したがって評価に基づく勧告は、分類のDすなわちヒスチジン血症の新生児マススクリーニングの実施を除外すべき条件を満たす正当な根拠があると考えられた。

見出し語：ヒスチジン血症、マススクリーニング、先天代謝異常症

緒言

ヒスチジン血症で知能障害および言語障害を呈するものと考えられていた。わが国では1977年に血中ヒスチジン濃度をガスリー法で測定する新生児マススクリーニングが開始されて以来、8,000人に1人の割合で発見された。その多数症例を検討すると一部を除く大部分の症例では経過が良好であり、知能障害などの異常を伴わないことが明らかにされてきた。そこでヒスチジン血症に対する新生児マススクリーニングの効果評価を行った。

徳島大学病態栄養学

研究方法

ヒスチジン血症およびマススクリーニングをキーワードとして1980年から1993年の文献をMEDLINEおよび医学中央雑誌CD ROM版を用いて検索した。さらに関連資料から文献を収集した。そのうえで26編について研究設定と批判的吟味を行い、検査の効能と早期発見の効果について検討した。

結果

1. 本邦でのマススクリーニングの結果

スクリーニングは6mg/dl以上を陽性例としている。スクリーニング時

のヒスチジン濃度は8~10mg/dl前後の例が多く、20mg/dlを越える例は少ない。診断時の血中ヒスチジン濃度は5~30mg/dlに分布していた¹⁾。スクリーニングで陰性を示した症例および偽陽性の割合は報告されていない。したがって、スクリーニング法の感度および特異度は不明である。

2. 本邦でのマススクリーニングにより発見された患者の治療効果

マススクリーニング実施前に発見された症例では10例中6例でIQが75以下の知能障害と言語発達遅延がみられ、残り4例はいずれも正常であった。しかし、1例を除く正常の3例はいずれも知能障害のあるヒスチジン血症の同胞で家族検索により発見された症例であった²⁾。

その後、スクリーニング開始前に出生して治療を受けなかったヒスチジン血症と、スクリーニングで発見されて治療を受けたヒスチジン血症の兄弟例の間に臨床的な差異はないことが報告された³⁾。またマススクリーニングにより発見された588例について検討された結果、97.4%にあたる573例のDQ/IQ値は85以上と正常の発達を示しており、全588例の平均DQ/IQ値は110ときわめて良好な結果であった。さらに発見された症例の家族検索から発見されたヒスチジン血症88例においても知能障害はみられなかった⁴⁾。

一方、ヒスチジン血症は自閉性障

害、軽度の知能障害、学齢期の学習障害が高頻度にみられることが報告された⁵⁻⁸⁾。これらの脳の機能障害は低ヒスチジンミルクによる食事療法の有無とは関係がなく、治療を行っても症状は改善しないが、高ヒスチジン状態は脳の高次機能障害をおこし得るハイリスク群であると考えられた。

そこで青木はマススクリーニングにより発見された1545例を詳細に検討したところ、血中ヒスチジン値が高いためDQ/IQが低値を示すような傾向はみられなかった。さらにDQ/IQ低下群では周産期異常やヒスチジン以外の原因によるけいれんなどを示した症例の頻度が高いことから、DQ/IQ低下の原因が何らかの周産期異常に由来していることを示唆した⁹⁾。星野らの調査でもヒスチジン血症の小学生56名では身体発達は正常であり、日常生活も一般の子供と変わりなく、学業成績にも問題はみられなかった。また言語障害や自閉傾向を示した例もみられなかった¹⁰⁾。

3. マススクリーニングの国際的調査結果および患者の治療効果

マススクリーニング実施前に発見されたヒスチジン血症患者の約1/2~1/3に知能障害や言語障害が認められ、報告された発端者だけをみると8割近くが何らかの脳障害を有していた¹¹⁻¹⁴⁾。そして血中ヒスチジン濃度を正常にコントロールすることによってミオクロニーが良くなっ

た症例¹⁵⁾、協調性、不随意運動、落ち着きのなさ、通学状況等が改善した症例¹⁶⁾および6カ月で治療を中止し、8カ月で運動失調が出現、治療の再開により3カ月で消失した症例¹⁷⁾などが報告された。しかし、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という報告はない。また低ヒスチジン食事療法によって血中ヒスチジン値などの生化学的コントロールはできても、知能障害、重篤な神経障害や點頭てんかんは改善しない^{18、19)}ことも報告されている。

ScriverとLevyはヒスチジン血症患者56例の後方視的調査で、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を有する患者がいることを認めたとうえで、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で推定したヒスチジン血症の知能は正規分布しており、正常人の知能の分布と変わらないことを明らかにした。したがって脳障害を有するヒスチジン血症は約1%（多くても2-3%）を占めるにすぎないと結論した²⁰⁾。さらに新生児スクリーニングで発見されても治療を受けなかった症例でも全く正常であることが示された^{21、22)}。

以上の結果から、諸外国ではヒスチジン血症は医学的な重要性を持たないと結論し、スクリーニングは中止された^{20、22、23)}。また言語障害

を呈する子どもを対象としてスクリーニングしても患者は発見されなかった^{24、25)}。

考察

以上のようにヒスチジン血症に対する認識は本邦および外国での研究結果もほぼ同様の結果が得られた。そのうえで厚生省心身障害研究班の主任研究者の黒田は平成3年度研究報告書で次のようにまとめている²⁶⁾。

- 1, マスクリーニングで発見されたヒスチジン血症児の大部分は普通学級に就学しており正常であるが、一部で行動異常がみられる。行動異常がみられる症例はヒスチジン血症児の20%以下である。
- 2, ヒスチジン血症児において行動異常の有無と血中ヒスチジン値の高低とは相関しない。また低ヒスチジン食による治療群と非治療群とで行動異常の発現に差異はみられない。したがって低ヒスチジン食事療法により行動異常の発現を予防することはできないであろう。
- 3, ヒスチジン血症でみられる行動異常も早期療育により改善される。
- 4, ヒスチジン血症は大部分が正常であり、一部が異常である。したがって、大多数を占める正常なヒスチジン血症児および家族が「遺伝病である」、「いつ発症するか」という精神的な負担を長期間にわたって被る。

研究設計と批判的吟味を行った本邦および国際的調査の治療効果に関

する文献のうち、治療効果がないと報告している論文^{3,4,9,10,20,21,22,26})は米国予防医学Task forceのII-3、すなわち介入の有無を問わない多様な時系列研究による根拠を有している。したがって評価に基づく勧告は、分類のDすなわちヒスチジン血症の新生児マススクリーニングの実施を除外すべき条件を満たす正当な根拠があると考えられる。本症は良性の先天代謝異常症であり、治療しなくても予後は良好であることから、新生児マススクリーニングの対象疾患からは除外されるべきものと勧告される。

文献

- 1) 長谷豊、武貞昌志、新生児マススクリーニングハンドブック、成瀬浩、松田一郎編、南江堂、59頁、1989年
- 2) 松田一郎、他、小児マススクリーニング、小児科Mook、金原出版、22頁、1979
- 3) Tada K, et al, J Pediatr 101 : 562, 1981
- 4) 多田啓也、日児誌 87:2475, 1983
- 5) 齊藤久子、他、昭和63年度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、127、1988
- 6) 齊藤久子、他、厚生省心身障害研究、代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究 平成元年度研究報告書、32頁、1989
- 7) 齊藤久子、他、小児の精神と神経、31: 61, 1991
- 8) 齊藤久子、他、小児の精神と神経、29: 56, 1989
- 9) 青木菊麿、特殊ミルク情報、16 : 70, 1988
- 10) 星野洋、日大医学雑誌、50: 63,1991
- 11) Ghadimi H, Hereditary Disorders of Amino Acid Metabolism (ed Nyhan WL), John Wiley & Sons, NY, p265, 1974,
- 12) LaDu BN, The Metabolic Basis of Inherited Disease (eds Stanbury JB et al), McGraw-Hill, NY, p317,1978,
- 13) Popkin JS, et al, Lancet I, 721, 1974,
- 14) Rosenman A, et al, J Inherited Metab Dis 6: 54, 1983
- 15) Dyme IZ, et al, Am J Dis Chil 137: 256, 1983
- 16) Snyderman SE, et al, J Pediatr 95: 712, 1979
- 17) Thalhammer O, Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism(eds Bickel H, et al) , Springer-Verlag, Berlin, p59, 1980
- 18) Van Sprang FJ, Wadman SK, Acta Paediatr Scand 56: 493, 1967
- 19) Duffner PK, Cohen ME, Neurology 25: 195, 1975
- 20) Scriver CR, Levy HL, J In-

herited Metab Dis 6: 51, 1983

21) Coulombe JT, et al, J Inhe-

herited Metab Dis 6: 58, 1983

22) Alm J, et al, Clin Genet 20
: 229, 1981,

23) Wilcken B, et al, J Pediatr
97: 492, 1980

24) Pieniazek D, et al, Acta
Med Pol 26: 27, 1985

25) Raisova V, Hyanek J, Folia
Phoniatr 38: 43, 1986

26) 黒田泰弘, 厚生省心身障害研究、
代謝疾患・内分泌疾患等のマス・ス
クリーニング、進行阻止及び長期管
理に関する研究平成元年度研究報告
書、1頁、1991



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 ヒスチジン血症の新生児マススクリーニングに関する文献の研究設定について批判的吟味を行い、マススクリーニングの効能と早期発見の効果について検討した。本邦および国際的調査の治療効果に関する文献のうち、治療効果がないと報告している論文の多くは米国予防医学 Task force の II-3, すなわち介入の有無を問わない多様な時系列研究による根拠を有している。したがって評価に基づく勧告は、分類の D すなわちヒスチジン血症の新生児マススクリーニングの実施を除外すべき条件を満たす正当な根拠があると考えられた。