

原 著

新生児マススクリーニングにより見出された  
ヒスチジン血症4例の臨床的観察

山田幸宏<sup>1)</sup> 青山香喜<sup>1)</sup> 岩波昇<sup>1)</sup>  
山崎宗広<sup>1)</sup> 小池健一<sup>1)</sup> 片山和信<sup>1)</sup>  
赤羽太郎<sup>1)</sup> 岡野照<sup>2)</sup> 武富保<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 信州大学医学部小児科

<sup>2)</sup> 信州大学医学部順応生化学

CLINICAL OBSERVATIONS OF FOUR CASES  
OF HISTIDINEMIA DETECTED IN NEONATAL  
MASS-SCREENING

Sachihiro YAMADA<sup>1)</sup>, Koki AOYAMA<sup>1)</sup>, Noboru IWANAMI<sup>1)</sup>,  
Munehiro YAMAZAKI<sup>1)</sup>, Kenichi KOIKE<sup>1)</sup>, Kazunobu KATAYAMA<sup>1)</sup>  
Taro AKABANE<sup>1)</sup>, Akira OKANO<sup>2)</sup> and Tamotsu TAKETOMI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

<sup>2)</sup> The Department of Biochemistry, Institute of  
Adaptation Medicine, Shinshu University

YAMADA, S., AOYAMA, K., IWANAMI, N., YAMAZAKI, M., KOIKE, K., KATAYAMA, K.,  
AKABANE, T., OKANO, A. and TAKETOMI, T. *Clinical observations of four cases of histidine-  
mia detected in neonatal mass-screening.* Shinshu Med. J., 27: 299-303, 1979

Four cases of histidinemia detected in neonatal mass-screening were reported. The serum histidine levels in all cases were more than 6 mg/dl not only by Guthrie test but also by amino acid analysis. By the oral histidine loading test, the peak level of histidine was more than 10 mg/dl, and the level of histidine after four hours did not fall down to that of before load, and no urocanic acid was detected even though the high level of histidine. The urine ferric chloride test was also negative. So four patients were diagnosed as histidinemia and a low histidine diet was attempted. The mean intake of histidine was 33 mg/kg/day for maintaining the level of histidine from 3 mg/dl to 5 mg/dl. Seven to eight months later, the challenge diet was given in two cases, resulting in the positive test. Therefore it is thought that the low histidine diet should be maintained for the time being. No patients showed any abnormalities in mental or physical development.

(Received for publication ; March 27, 1979)

Key words : ヒスチジン血症 (histidinemia)  
新生児マススクリーニング (neonatal mass-screening)  
低ヒスチジン粉乳 (low histidine milk)

I 緒 言

ヒスチジン血症は、1961年 Ghadimi らにより最初に報告され、知能障害と、言語障害を主症状とする先天性アミノ酸代謝異常である。

わが国では、心身障害予防の一環として、フェニールケトン尿症、楓糖尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症およびガラクトース血症の5疾患を対象として、昭和52年より、ガスリー法ならびにポイトラー法による新生児マススクリーニングが開始された。長野県内においても、同年12月より同法による検査が開始され、昭和54年2月までに4例のヒスチジン血症患児が発見されている。著者らは、これら4例のヒスチジン血症患児につき、臨床的観察を行い若干の考察を加えたので報告する。

II 臨床的観察

対象は、新生児マススクリーニングにてヒスチジン血症を疑われ、当科に入院し、ヒスチジン血症と診断された4例である(表1)。

A) 血中ヒスチジン濃度と経口ヒスチジン負荷テストによるヒスチジン血症の診断

症例1, 3, 4は、生後5日目のガスリー法において、血中ヒスチジン濃度がcut-off point の6 mg/dlを示していたが、症例2では15mg/dlと高値を示していた。入院時のアミノ酸分析では、血中ヒスチジンは、検索しえた症例において、いずれも6.1 mg/dl~8.8mg/dlと高値を示していた。またヒスチジン負荷テストでも、経口負荷後、1時間値、2時間値、3時間値などが高値を示しており、ヒスチジン血症のパターンを示していた。また、おのおのの時間において、血中ウロカニン酸はペーパークロマトグラフィーにおい

表 1 当科で経験した“ヒスチジン血症”の4例

		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
性 別		男	男	男	男
血中ヒスチジン値 (mg/dl)	生後5日目 (ガスリー法)	6	15	6	6
	1ヶ月時 (アミノ酸分析法)	8.8	—	7.4	6.1
ヒスチジン負荷テスト (ヒスチジン100mg/kg) (経口負荷) 時の血中ヒスチジン値	負 荷 前	6	6.9	6.2	3.1
	1時間後	13	18.4	16.5	10.4
	2時間後	12	15.6	17.4	9.9
	3時間後	15	12.0	15.7	9.5
	4時間後		11.8		7.4
		(ガスリー法)	(アミノ酸分析法)	(アミノ酸分析法)	(アミノ酸分析法)
ヒスチジン負荷テスト(家族) (ヒスチジン100mg/kg) (経口負荷) 時の血中ヒスチジン値	負 荷 前		症例2の母(29才)	症例2の父(35才)	症例3の姉(2才)
	1時間後		2.6	3.4	1.2
	2時間後		18.8	15.3	16.2
	3時間後		10.3	11.1	9.8
	4時間後		5.2	8.7	7.4
			4.7	7.2	6.2
血中ヒスチジン濃度3~5 mg/dl を維持するために投与したヒスチジン量 (mg/kg/day)		28	29	38	37
尿中塩化第二鉄反応(1ヶ月時)		陰 性	陰 性	陰 性	陰 性
精神運動発達		正 常	正 常	正 常	正 常
脳 波		正 常	正 常	正 常	
聴 力 検 査		正 常	正 常	正 常	

て検出されなかった。以上より、いずれの症例もヒスチジン血症と診断した。

#### B) ヒスチジン血症患児の家族歴

いずれの症例も血族結婚はなく、また同胞および近親者に精神運動発達遅延、言語障害を有するものはなかった。ただし、症例1の4才の兄は、血中ヒスチジン濃度が9.5mg/dlと高値を示していた。また症例2の母と父、および症例3の2才の姉の経口ヒスチジン負荷においては、いずれも、負荷後4時間値が負荷前値にもどっており、ヒスチジン血症のパターンを示していた。

#### C) 低ヒスチジン粉乳を用いたヒスチジン血症患児の治療

いずれの症例においても、血中ヒスチジン値が高値であり、ヒスチジン負荷テストでも、3時間値、4時間値などが負荷前の値にもどっていないことなどより、治療が必要と判断し、ただちに雪印低ヒスチジン粉乳を用いた治療を開始した。ヒスチジン摂取量を30mg/kg/dayになるように、雪印低ヒスチジン粉乳と、雪印 P7L を組み合わせて使用し、水分摂取、栄養のバランスなども同時に考慮した(表2)。治療開始後3~4日すると、いずれの症例も、血中ヒスチジン濃度は3~5 mg/dlとなった。その後、その血中ヒスチジン濃度を維持するために投与した食事のヒスチジン摂取量は、28~38mg/kg/day) 平均33mg/kg/day) であった(表1)。1ヶ月時の尿中塩化第二鉄反応は陰性であり、検索しえた症例において精神運動発達遅延はみとめられず、また脳波、聴力検査などに異常所見はみられなかった。

症例1, 2において、それぞれ8ヶ月時、7ヶ月時に、低ヒスチジン粉乳を中止し、血中ヒスチジン濃度が上昇するかどうかのチャレンジテストを行った(表3)。症例1, 2とも、実施後血中ヒスチジン濃度の上昇がみられ、治療の継続が必要と思われ、本療法を継続中である。

### III 考 察

ヒスチジン血症は、ヒスチジンからウロカニン酸への代謝過程を触媒する histidase の先天性欠損または障害によって起こる疾患であり<sup>2)</sup>、1961年 Ghadimi ら<sup>1)</sup>により最初に報告された。Histidase の障害により、ヒスチジン、イミダゾールピルビン酸、イミダゾール乳酸、イミダゾール酢酸が蓄積し、知能障害と言語障害などをきたすといわれている<sup>3), 4)</sup>。著者らの症例では、低ヒスチジン粉乳による治療開始後約11ヶ月間経過観察中であるが、知能障害、言語障害なども認められず、精神運動発達も正常と思われる。

ヒスチジン血症の発生頻度は約9,400人に1人の割合<sup>7)</sup>とされている。長野県においては、昭和52年12月20日より、昭和53年12月31日まで、延べ26,687人が検査を受け、2名のヒスチジン血症患児が発見されている(長野県総合健康センターのデータによる)。

遺伝形式は、常染色体劣性遺伝をとるものが多い<sup>2), 3), 8)</sup>とされているが、症例2において、母、父ともヒスチジン血症のパターンを示しており、それが示唆される。男女比は、ほぼ1:1である<sup>9)</sup>とされているが、著者らの症例はいずれも男児であった。

ヒスチジン血症の診断は、新生児マススクリーニン

表 2 低ヒスチジン粉乳(15%)と雪印 P7L(14%)混合ミルクの組成:  
100mlの成分、カロリーおよびヒスチジン含量

低ヒスチジン粉乳 (ml)	雪印 P7L (ml)	蛋白質 (g)	脂 肪 (g)	炭水化物 (g)	カロリー (Cal)	ヒスチジン (mg)
0	100	1.81	3.50	8.09	71.0	40
10	90	1.87	3.43	8.16	70.9	37
20	80	1.92	3.36	8.23	70.8	34
30	70	1.98	3.29	8.30	70.7	31
40	60	2.04	3.22	8.37	70.6	28
50	50	2.10	3.16	8.44	70.5	25
60	40	2.15	3.07	8.51	70.4	22
70	30	2.21	3.00	8.58	70.3	19
80	20	2.27	2.93	8.65	70.2	16
90	10	2.32	2.86	8.72	70.1	13
100	0	2.38	2.79	8.79	70.0	10

表3 ヒスチジンチャレンジテストによる  
血中ヒスチジン値

チャレンジテスト 実施時期	症例1	症例2
	生後8ヶ月	生後7ヶ月
チャレンジテスト実施前	6.5	3.4
チャレンジテスト実施後		
3日目	7.0	7.0
6日目	7.7	
10日目		8.3

グの開始とともに著しい進歩をとげつつある。脳の発達には、1才までに急速に進むので、この時期に脳障害を受けると、重篤な知能障害を残す危険性がある<sup>4)</sup>。よって、ヒスチジン血症の診断も、なるべく早期に行う必要があり、現在では生後5～7日目で、母乳または粉乳を飲みはじめた後に、まずガスリー法にて血中ヒスチジン濃度の測定を行う。6 mg/dl 以上の場合は、同時にペーパークロマトグラフィーにより血中ウロカニン酸のスポットが検出できないことを確認し、ただちに十分な検査の行える病院へ転送することが望まれる。

ガスリー法にて異常とされた場合、次に、アミノ酸分析法にて、血中ヒスチジン値を測定する。著者らが検索しえた症例においては、アミノ酸分析法にも高値を示していた(表1)。小児の血中ヒスチジン濃度は、0.4～1.9 mg/dl の範囲<sup>3), 9), 10)</sup>とされている。血中ヒスチジン値が高値を示す症例においては、次にヒスチジン経口負荷テストを行なう。ヒスチジン100 mg/kg を経口投与する<sup>9), 10)</sup>。正常者では、3～4時間後に、血中ヒスチジン濃度は1.0～1.5 mg/dl と低下する<sup>9)</sup>が、ヒスチジン血症の患者では、3～4時間たっても高値が続く<sup>9), 11)</sup>。著者らの症例もほぼ同様の成績がえられた。また、ヒスチジン血症の患者では、血中ヒスチジン濃度が高値を示しているも、血中ウロカニン酸濃度は上昇しないとされており、著者らの症例でも同様の成績を示した。

ヒスチジン血症の場合、尿中塩化第二鉄反応が陽性となることがあり、フェニールケトン尿症との鑑別が必要となる。ただし、現在では、フェニールケトン尿症の場合においては、血中のフェニールアラニン濃度を直接測定しるので、鑑別は容易である<sup>5)</sup>。なお、著者らの症例では、尿中塩化第二鉄反応は陰性であっ

た。

ヒスチジン血症の治療は、一般的には食事療法が有効<sup>2)</sup>と考えられている。ヒスチジン血症の患者のなかには、知能障害や言語障害のないものもあるが、少なくとも乳幼児期には治療した方が良いとされている<sup>2), 12), 13)</sup>。ヒスチジン血症で知能障害の発生する割合は、ヒスチジン血症以外の人の10～20倍にもおよぶと推定されている<sup>7)</sup>。著者らの症例では、血中ヒスチジン濃度が高く、ヒスチジン経口負荷テストにおいても、ヒスチジン血症のパターンを示していたことから、治療を実施した。ヒスチジンは、乳幼児期には必須アミノ酸であり、その必要量は16～34 mg/kg/day<sup>14)</sup>とされている。著者らは、まずヒスチジン摂取量が30 mg/kg/day になるように治療を開始し、血中ヒスチジン濃度が3～5 mg/dl に維持できるように維持量を定めた。維持量は、ヒスチジン摂取量 30 mg/kg/day<sup>5)</sup> から 50 mg/kg/day<sup>2)</sup> が適当とされているが、著者らの症例では、28～38 mg/kg/day、平均 33 mg/kg/day であった。なお蛋白摂取量も 2.6～3.1 g/kg/day 平均 2.9 g/kg/day であり、体重増加も順調であった。離乳期を経て、幼児期に入ると、食事制限のおおよその目標は、血中ヒスチジンの推移を観察しつつ、蛋白摂取を1.5 g/kg/day とするのが適当<sup>2)</sup>とされている。治療をいつまで続けるのが適当であるかは現在のところ明らかではないが、乳幼児期のチャレンジテスト陽性の間は治療した方が良い<sup>15)</sup>とされている。症例1, 2においては、チャレンジテスト陽性(表3)であったので、治療の継続が必要と思われる、現存なお治療中である。なお、可食部 100 g 中、ヒスチジンが1 g 以上含まれている食物には、凍豆腐、ゆば、かじき、かつお、かつおぶし、さんま、ぶりなどがある<sup>16)</sup>。また、近年母乳栄養の必要性が強調されているが、正常の母乳に含まれるヒスチジン濃度は23 mg/dl<sup>12)</sup>と低く、おおよそ雪印低ヒスチジン粉乳と、雪印 P7L を等量ずつ混合した値となっている(表2)。

治療効果の判定は、体重増加、血清蛋白値、血中ヒスチジン値、血色素量、知能発達、言語発達、脳波所見などに注意する必要がある<sup>15)</sup>。著者らの4例では、現在異常は認められていない。

#### IV 結 語

新生児マススクリーニングにより見出されたヒスチジン血症4例の臨床的観察につき報告した。血中ヒスチジン濃度が高く、またヒスチジン経口負荷テストに

ヒスチジン血症4例の臨床的観察

てもヒスチジン血症のパターンを示していた。ただちに雪印低ヒスチジン粉乳を用いた治療を開始した。血中ヒスチジン濃度を3~5 mg/dlに維持するのに投与した食事のヒスチジン摂取量は、平均33mg/kg/dayであった。現在まで、治療開始後約11ヶ月間経過を観察しており、いずれも精神運動発達遅延もなく、良好な経過をとっている。少なくとも乳幼児期のヒスチジンチャレンジテスト陽性のあいだは治療が必要と考えている。なお一部の例において、母、父、同胞にヒスチジン血症のパターンを示すものがあった。

稿を終るにあたり、ガスリー法に関する御便宜をいただいた長野県総合健康センター 中村明人氏、また低ヒスチジン粉乳を提供していただいた雪印乳業(株) 技術研究所 近藤 敏 氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Ghadimi, H., Partington, M. W. and Hunter, A. : A familial disturbance of histidine metabolism. *New Engl. J. Med.*, 265 : 221-224, 1961
- 2) 加藤英夫, 浦田 久, 山下文雄 : 今日の小児治療指針, 荒島真一郎, pp. 81-82, 医学書院, 東京, 1978
- 3) Stanbury, J. B., Wyngaarden, J. B. and Fredrickson, D. S. : The metabolic basis of inherited disease. La Du, B. N., pp. 317-327, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1978
- 4) 北川照男 : 食餌療法を中心とした蛋白アミノ酸代謝異常の治療, *小児科臨床*, 26 : 1386-1397, 1973
- 5) 松田一郎, 荒島真一郎 : ヒスチジン血症, *小児科診療*, 41 : 68-74, 1978
- 6) Anakura, M., Matsuda, I., Arashima, N. and Oka, Y., : Histidinemia. *Amer. J. Dis.*, 129 : 858-861, 1975
- 7) 松田一郎, 篠塚 茂, 林田寿幸 : ヒスチジン血症. *日本臨牀*, 36 : 1344-1345, 1978
- 8) Vaughan and McKay : *Nelson Textbook of Pediatrics*. Auerback, V. H. and DiGeorge, A. M., P. 428, Saunders, Philadelphia, 1975
- 9) Cain, A. R. R. and Holton, B. : Histidinemia. A child and his family. *Arch. Dis. Child.*, 43 : 62-68, 1968
- 10) Clarence, G. A. and Bowman, J. K. : Further cases of histidinemia. *Brit. med. J.*, 1 : 1019-1020, 1966
- 11) 近藤和喜夫, 屋宣公子, 大和田操, 北川照男, 鈴木 健, 岡田礼子 : ヒスチジン血症のスクリーニングとその問題点, 第6回代謝異常スクリーニング研究会, 名古屋, 1978
- 12) Vaughan and McKay : *Nelson Textbook of Pediatrics*, Laupus, W. E., P. 171, Saunders, Philadelphia, 1975
- 13) 杉田守正, 岡部武史, 廖 英一, 中嶋光清, 青木菊麿 : ガスリーテストによって発見されたヒスチジン血症の1例. *小児科診療*, 42 : 147-150, 1979
- 14) 成瀬 浩 : 先天性代謝異常マススクリーニング. *臨床医*, 3 : 236-239, 1977
- 15) 長谷 豊, 山本裕子, 大浦敏明, 石飛由美子, 石川治美, 菅森徳藏 : 新生児マス・スクリーニングで発見されたPKUとヒスチジン血症に対するChallenge diet について. 第21回小児代謝研究会, p. 64, 京都, 1978
- 16) 香川 綾 : 食品成分表, pp. 69-78, 女子栄養大学出版社出版部, 東京, 1968
- 17) 多田啓也, 大浦敏明, 北川照男, 松田一郎, 川村正彦, 和田義郎 : 先天性代謝異常症の治療指針. *日児誌*, 81 : 840-845, 1977

(54. 3. 27 受稿)