

[原著]

マススクリーニングにて発見された ヒスチジン血症の検討

高 柳 正 樹*

(昭和58年2月15日受付)

要 旨

昭和52年10月より昭和56年9月までの、千葉県下における178,500名の新生児代謝異常マススクリーニングより得られた精検症例を検討する事により、30例のヒスチジン血症の確定診断を行った。

これら患児のうち24例にヒスチジン 100 mg/kg 経口負荷試験を行った。その血中ヒスチジン曲線は両親群や対照群に比し高値遷延した。また負荷時の尿中 formiminoglutamic acid 排泄量も両親群や対照群に比し低値であった。しかしこれらの値によって、病型分類ができる程の症例間の差異は認められなかった。

初診時の血中ヒスチジン濃度が 8 mg/dl 以上の患児 19 例に対しては、低ヒスチジンミルクをもちいて食餌療法を行い、全症例の経過中の血中ヒスチジン値が、3 mg/dl から 8 mg/dl となる様管理した。

1歳時および2歳時において、諸身体計測により身体的発育を、津守・稲毛式乳幼児精神発達診断法により精神神経学的発達を、田中らの臨床的言語発達検査などにより言語発達を評価したが、全症例が全ての項目にて正常発育発達を示した。

患児の家族内検索により、1例の母親例と2例の同胞例のヒスチジン血症を発見した。その内の1例で無治療であった姉の症例に、初診時のIQおよび言語発達の軽度遅延を認めた。

Key words: 1. ヒスチジン血症 2. 新生児代謝異常マススクリーニング,
3. 食餌療法, 4. 発達評価

略語一覧: FIGlu: formiminoglutamic acid

DQ: development quotient, IQ: intelligence quotient

はじめに

昭和52年10月より千葉県下においても、新生児代謝異常マススクリーニングが開始され、以来昭和56年9月までの4年間に178,500例のスクリーニングを行い、33例のヒスチジン血症を発見した。その発生頻度は1:5400であり、昭和56年3月の厚生省統計の1:8100よりやや高頻度であった。今回我々はこれらの症例の診断・治療及び経過観察を行った。

対 象

昭和52年10月より昭和56年9月までに、千葉県下のマススクリーニングにて33例のヒスチジン血症が発見された。うち30例が当科を受診している。患児の住所の移動で4例を他都道府県の精検機関に紹介した。また他県より紹介された症例が2例あり、現在当科で追跡調査しているのは計28例である。スクリーニングにより発見された患児の家族内検索により、2例の同胞例、1例の母親例

* 千葉大学医学部小児科学教室

Masaki TAKANAYAGI: Thirty Cases of Histidinemia Detected by Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, February 15, 1983.

を発見した。

方 法

1) アミノ酸測定

血中ヒスチジン値は初診時および経過観察中に適宜、アミノ酸自動分析機またはガスリー法にて測定した。アミノ酸自動分析機は日立アミノ酸自動分析機 835 型を使用した。ガスリー法は千葉県予防衛生協会に依頼した。

2) 血中ウロカン酸の定性

初診時に全員に行った。セルロース薄層クロマトプレートに血清 20 μ l をつけ、ブタノール：アセトン：酢酸：水 (35 : 35 : 10 : 20) の溶媒で展開し、Pauly 試薬で発色させた。

3) 経口ヒスチジン負荷テスト

28例中24例に行った。生後3カ月頃に、あらかじめ食餌療法を3日間中断し、早朝空腹時に LaDu らの方法²⁾に従い、体重 1 kg 当り 100mg の L-ヒスチジンを経口的に投与し、投与前、1 時間、2 時間、4 時間に採血を行い、血中ヒスチジン値を測定した。患児の両親 30 例に対しても同様の検査を行った。

4) 尿中 formiminoglutamic acid (以下 FIGlu) 測定

ヒスチジン負荷後 4 時間の蓄尿を行い、尿中 FIGlu 排泄量を Sigma 社のキットを用いて酵素学的に測定した。結果は体重による変動を除くために μ mol/kg/4h で表わした。

5) 神経精神的発達評価

3 歳以下の者に対しては、津守・稲毛ら³⁾の「乳幼児精神発達診断法」を用い、6 カ月毎に評価した。年長児で可能な症例には「田中・ビネー式 IQ」を使用した。2 歳以上の者には成瀬らの「小児行動質問表 BI」による評価を行った。脳波は生後 3 カ月時と 1 歳時に行った。一部の症例には 1 歳半時に CT スキャンを行った。

6) 身体発達の評価

6 カ月毎に、身長・体重・頭囲・胸囲を計測した。一部症例に 1 歳時に手根骨による骨年齢評価も行った。

7) 言語発達評価

1 歳半以上の 9 例および 2 例の同胞例に対し以下の諸検査を行った。

「臨床的言語発達評価」(田中)⁴⁾、「言語行動発達尺度」(上野)⁵⁾、「乳幼児言語発達尺度」(田中)⁶⁾、「絵画語い発達検査」(上野ら)⁷⁾、「乳幼児聴覚発達検査法」(田中ら)⁸⁾。

結 果

1) 初診時成績：初診時日齢は、平均 31 日、最短 19 日

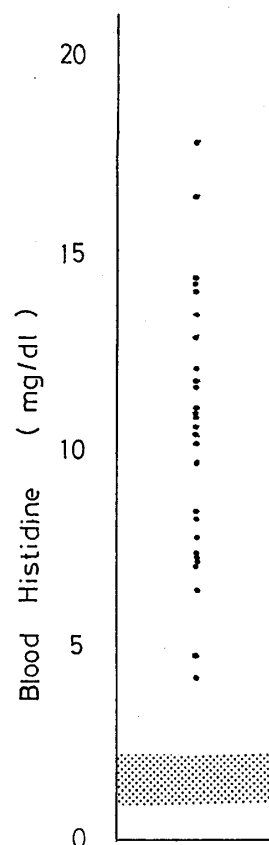


図 1. ヒスチジン血症患児の初診時における血中ヒスチジン濃度の分布。正常対照の平均値±標準偏差を  で示した。

最長 60 日であった。初診時の血中ヒスチジン値は図 1 のごとくである。8 mg/dl 以上 10 mg/dl 未満 3 例、10 mg/dl 以上 15 mg/dl 未満 14 例、15 mg/dl 以上が 2 例であった。血中ウロカン酸 (ヒスチジン代謝の初段中間体の 1 つ) の薄層クロマトグラフィーによる定性反応は全例陰性であった。

2) ヒスチジン負荷テスト：経口ヒスチジン負荷テストの結果を図 2 に表わした。患児群と両親群において、全採血時において血中ヒスチジン値は統計学的に有意差があったが、1 時間値と 2 時間値にはかなりのかさなりあいが見られた。両親群と対照群は各採血時ともに統計学的に有意差は見られず、かさなりあいも著明であった。ヒスチジン負荷時の尿中 FIGlu (ヒスチジン代謝産物の 1 つ) 排泄量を図 3 に示した。患児群、両親群、対照群との間にはそれぞれ統計的に有意差が認められた。しかしそれぞれの群間にはかさなりあいも著明に認められた。図 4 はヒスチジン負荷時の各採血時のヒスチジン値の合計と、尿中 FIGlu 排泄量との相関をみたものである。全体として 0.5% 以下の危険率で有意な負の相関が認められた。この図においては、患児群、両親群、対

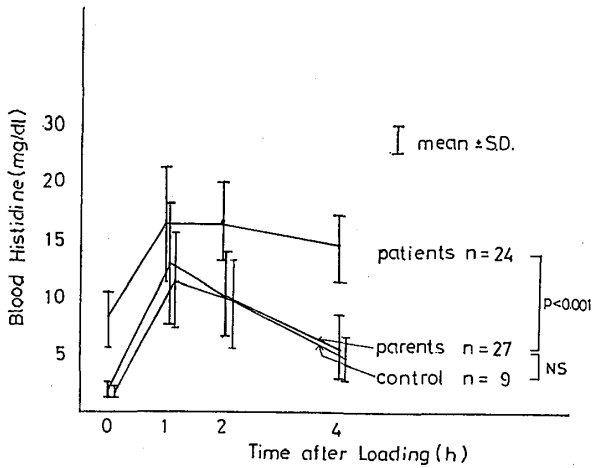


図 2. ヒスチジン 100mg/kg 経口負荷試験における血中ヒスチジン濃度の推移。患児群では両親群及び対照群に比し、統計学的に有意に高値に推移した。NS は有意の差異のない事を示す。

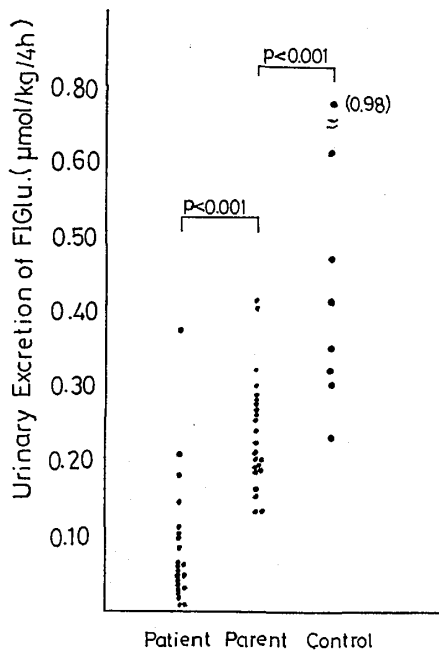


図 3. ヒスチジン 100mg/kg 経口負荷試験における FIGlu 尿中排泄量の分布。患児群、両親群、対照群はそれぞれ統計学的に有意な差異がみられた。

照群との間に比較的かさなりあいが見られなかった。

3) 低ヒスチジン食餌療法：厚生省心身障害研究班の 1977 年の治療指針⁹⁾にしたがい、ヒスチジン血症患児の中で初診時の血中ヒスチジン濃度が 8 mg/dl 以上の患児 19 例に対し、雪印低ヒスチジンミルクを使用し、1 日摂取ヒスチジン量を 40-60mg/kg/日に制限し、血中ヒスチジン値が 3-8 mg/dl になる様に管理した。図 5 は 6 症例における 1 日摂取ヒスチジン量と血中ヒスチジン値と

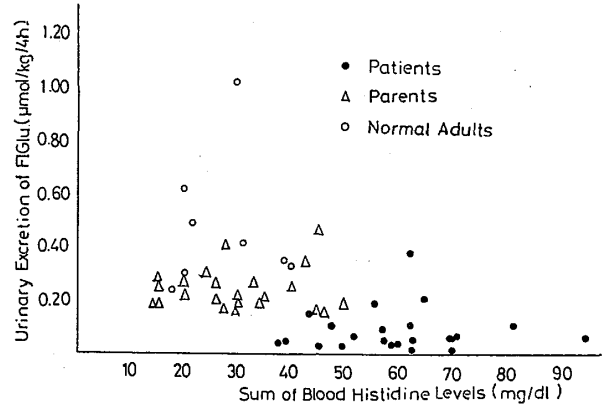


図 4. ヒスチジン 100mg/kg 経口負荷試験における血中ヒスチジン濃度と尿中 FIGlu 排泄量の相関。横軸は各採血時の血中ヒスチジン濃度の合計値を表わす。

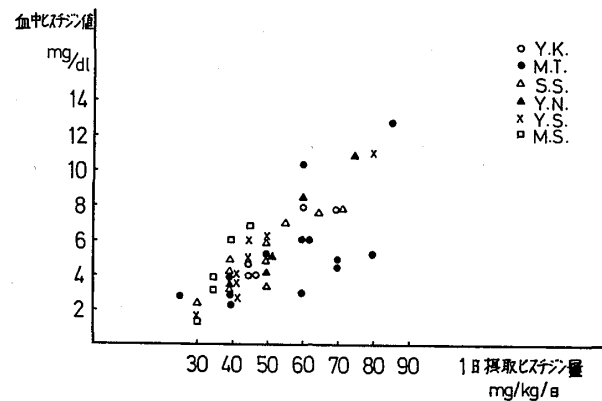


図 5. ヒスチジン血症 6 例における、1 日ヒスチジン摂取量と血中ヒスチジン濃度との相関。相関係数 0.723 と危険率 0.1% 以下で有意相関を示した。

の相関をみたものである。相関係数 0.723 と 0.1% 以下の危険率で有意相関が得られた。また各症例の間に、摂取ヒスチジン量と血中ヒスチジン値との比率に大きな差異は認められなかった。症例に対しては適宜食餌制限を 1 週間解除し、血中ヒスチジン値が 8 mg/dl 以下となればそのまま食餌療法を中止とした。食餌療法は生後 6 カ月から 18 か月の間に中止した。

4) 1 歳時評価：表 1 は 15 症例の 1 歳時の身体計測の結果および発達指数 (以下 DQ)、脳波の結果をまとめたものである。体重・身長・頭囲・胸囲については、1 例も -2 SD を下まわる症例はなかった。手根骨による骨年齢評価にても著しい遅延を示す症例はなかった。DQ も最低値が 96 と全例正常であった。図 6 は DQ の発達輪郭表であるがいずれの項目でも遅延傾向は見られなかった。脳波は 12 例について検討した。1 例のみに棘波が散見されたが、この症例では臨床的には痙攣等の神経学

表 1. ヒスチジン血症15例の1歳時における身体的測定値, 発達指数 (DQ) および脳波検査 (E.E.G.) の結果

症例		身長 cm	体重 kg	頭囲 cm	胸囲 cm	D.Q.	E.E.G.
M.T.	男	78	10.6	46.9	46.3	108	n.d.
S.S.	男	78	10.4	46.3	46.8	135	normal
Y.K.	男	76	9.5	45.9	45.6	108	normal
Y.S.	男	81	11.6	45.5	45.0	108	normal
Y.N.	男	75	10.0	45.7	45.9	112	normal
M.S.	女	73	8.8	46.5	44.5	120	spike(+)
Y.U.	女	75	9.8	48.0	48.0	112	normal
N.K.	女	75.5	10.6	47.0	48.0	108	normal
M.T.	女	69	8.6	44.5	45.5	121	n.d.
K.K.	女	77.5	9.9	46.0	48.0	96	normal
K.S.	女	77.5	12.0	50.0	49.0	112	n.d.
K.S.	男	70	8.4	45.0	44.0	108	normal
T.K.	女	77	10.1	46.6	45.0	108	normal
M.S.	女	73	8.7	45.0	45.0	110	normal
Y.Y.	女	76	10.3	47.0	46.5	121	normal
昭和55年度厚生省調査全国平均							
1歳	男子	75.3	9.7	46.4	46.9		
1歳	女子	74.0	9.1	45.3	45.7		

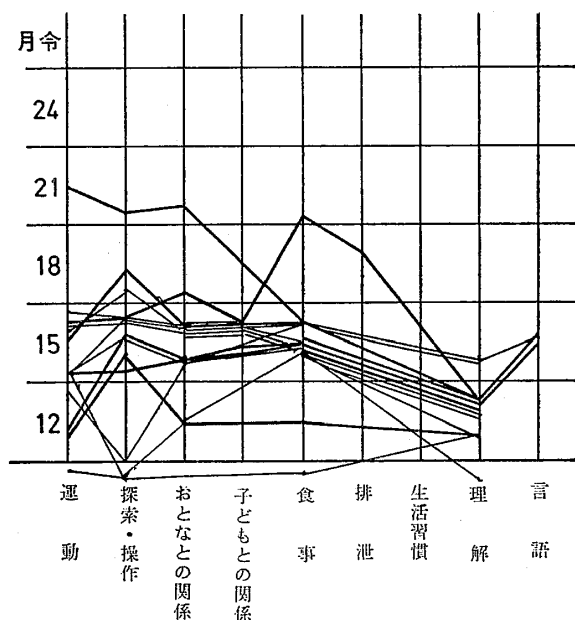


図 6. ヒスチジン血症14例の1歳時における津守・稲毛の乳幼児精神発達診断法による発達指数評価の発達輪郭表。縦軸は各評価項目の発達相当月齢を示す。

的症状はなく, DQ も120と正常であった。CT 検査を5例に行った。5例中4例に脳表の低吸収域の拡大, シルビウス溝の拡大などの所見が得られた。しかし2歳以

下ではこれらの所見は正常児にても認められる所見であり, 年長時に再検したいと考えている。熱性痙攣を起こした症例が1例あったが, 脳波は正常であった。

5) 2歳時評価: 表2は6症例の2歳時の所見をまとめたものである。身長・体重・頭囲・胸囲は1歳時と同様-2SDを下まわるものは1例も見られなかった。DQ も最低が100と全例正常であった。図7にその発達輪郭表を示す。排泄項目が遅れている傾向が見られたが, 個人差の大きな項目でもあり, またその後の発達も正常であったので, 特異的な事ではないと考えた。2歳時では全例食餌療法は行っていないが, この時の血中ヒスチジン値は全例8 mg/dl 以下であった。

6) 言語発達評価

図8は1歳6カ月以上の9症例に対する田中の「臨床言語発達検査法」による評価である。言語発達の各要素別にみても, 生活年齢に比して遅延している症例は1例もなかった。そのほか種々の検査法により, 聴力, short term auditory memory など検討したが, 著しい遅延を示す症例はなく, 又症例全般に特定な傾向なども認められなかった。

7) 家族内発症者の検討

マススクリーニング発見患児の家族内検索にて, 29歳の母親例1例と, 4歳2カ月, 4歳7カ月の同胞例2例

表 2. ヒスチジン血症 6 例の 2 歳時における身体的測定値, 発達指数 (DQ) およびヒスチジン血中濃度 (HIS) の結果

症例	身長 cm	体重 kg	頭囲 cm	胸囲 cm	D.Q.	HIS
M.T. 男	88.5	13.0	49.0	52.0	108	G 2-4
S.S. 男	81.1	11.6	48.0	48.5	150	3.84
Y.K. 男	84.3	12.4	49.3	48.0	100	G 6-8
Y.N. 男	81.4	10.0	48.5	48.0	133	G 4
M.S. 女	86.0	11.0	45.0	50.0	103	7.35
Y.U. 女	84.5	11.5	49.0	50.5	154	G 8

昭和55年度厚生省調査全国平均						
2 歳 男子	86.0	12.1	48.5	49.9		
2 歳 女子	85.0	11.6	47.5	48.6		

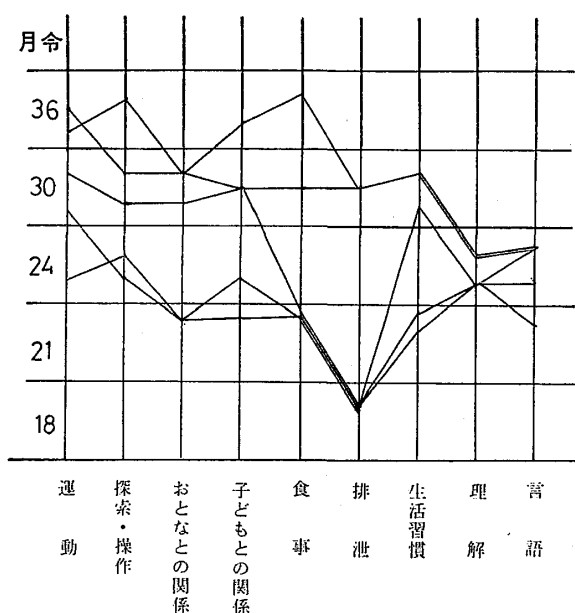


図 7. ヒスチジン血症 5 例の 2 歳時における津守・稲毛の乳幼児精神発達診断法による発達指数評価の発達輪郭表。縦軸は各評価項目の発達相当月令を示す。

を発見した。3 例とも現在まで無治療である。表 3 に 3 症例のまとめを示した。母親例 M. Y. は普通高校を卒業しており, 来院時の観察などからも知的発達, 言語発達には全く問題はないと思われた。同胞例 2 例の身体発育は正常である。症例 F.W. において田中・ビネー式の IQ が 90 とやや低く, 言語発達検査にてもやや発達遅延が見られた。症例 M.J. の脳波検査にて 3 c/s の棘徐波結合が見られたが, 臨床的には痙攣を思わせる症状は認められなかった。

考 案

ヒスチジン血症が 1961 年に Ghadimi¹⁰⁾ によって発見

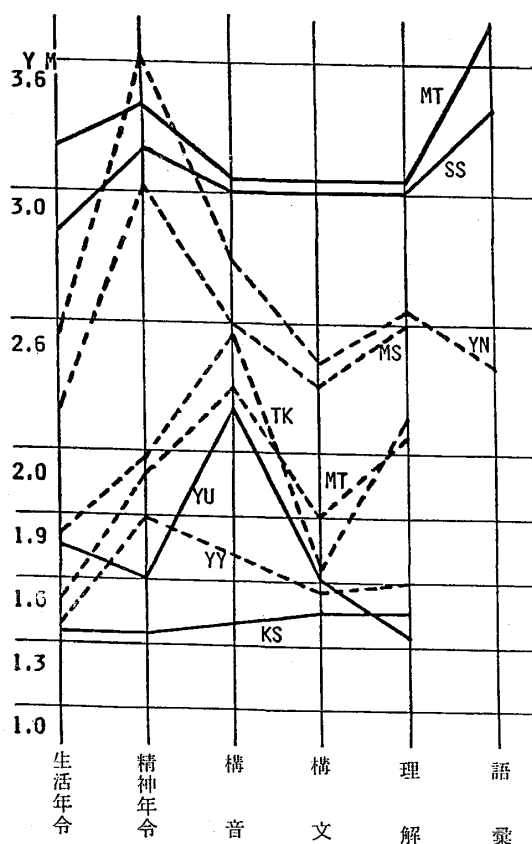


図 8. ヒスチジン血症 9 例の, 田中らの臨床言語発達検査法による言語発達評価。実線は男子症例, 破線は女子症例を表わす。

されて以来, マススクリーニング以前に発見され報告されている症例は約 60 例と少なく, 特に本邦においては数例の報告をみるのみであった^{11,12,13)}。多くの症例に知能発達遅延や言語発達遅延が見られ, その頻度は約 50% と高いとされていた¹⁴⁾。しかしマススクリーニングが開始されてから, 予想以上の高頻度で患児が発見され, これら患児の身体的, 神経精神学的発達が注目されている。

表 3. 家族内検索により発見された無治療のヒスチジン血症 3 例の諸評価の結果
T.L.C.: 薄層クロマトグラフィー

症例	発見時 年 齢	身長 cm	体重 kg	精神年齢	I Q	絵画語 い 検 査	口腔奇 形構音 障 害	臨床的 聴 力 障 害	血中ヒス チジン値 mg/dl	血中ウロ カン酸 (T.L.C.)	EEG
F.W. (F)	4Y2M	96.8	14.0	3Y8M	90	3Y2M	(-)	(-)	5.98	(-)	normal
M.J. (F)	4Y7M	96.0	14.2	4Y10M	106	3Y5M	(-)	(-)	7.43	(-)	3c/s spike & waves
M.Y. (F)	29Y	158.0	50.8	Normal		/	(-)	(-)	13.46	(-)	N.D.

Levy ら¹⁵⁾ はマススクリーニングにて発見された 39 例を、無治療にて最長 8 年の期間経過観察し、1 例を除いて正常に発育したと報告している。

ヒスチジン血症は異質性の強い疾患と考えられ、大きく臨床症状を伴う classical type と無症状の variant type に分ける人もいる。この両者に生化学的差異を見つけようとする検討がなされており、多くの報告では両者に差異を認めないとしている¹⁶⁾。小川と黒田¹⁷⁾ はヒスチジン血症を、皮膚ヒスチダーゼ活性の低値の群とやや活性を有する群とに分けられるとしている。しかしこの差が直接 classical type と variant type との差を表わすかについては、彼らの症例の多くが治療されており、しかも年少でもある事より不明である。

皮膚ヒスチダーゼ活性は必ずしも、肝のヒスチダーゼ活性と平行しないとも言われている¹⁸⁾。我々は全身としての、特に肝臓のヒスチジン処理能を反映するとされ、かつ皮膚ヒスチダーゼとも相関があるとされる¹⁹⁾、ヒスチジン負荷テスト時の尿中 FIGlu 排泄量を測定し、血中ヒスチジン値の推移と合わせ検討した。負荷テスト時の血中ヒスチジン値の推移は高値のものから低値のものまで、種々のパターンが連続的に見られた。尿中 FIGlu 排泄量も数例高値なものが見られたが、これらの値によって病型分類ができる程の症例間の差異は認められなかった。尿中 FIGlu 排泄量と各採血時のヒスチジン値の合計が相関を認めた事より、ヒスチジンの処理能を検討するためこの合計値を用いる事も有用と考えた。さらにこの 2 つの指標を合わせ用い検討する事により、保因者と正常人とのかさなり合いが少なくなる事から、保因者検索に有用な方法と考えられた。1 日摂取ヒスチジン量と血中ヒスチジン値の関係を 6 例で検討したが、その血中濃度の上昇の割合よりいくつかの病型に分ける事はできなかった。

我々は 8 mg/dl 以上の血中ヒスチジン値を示す症例に対して治療を行ったが、無治療症例も合わせて、その 1 歳、2 歳時の身体的発育および精神運動発達は良好であった。脳波に異常が見られた症例が 1 例あったが、臨床

的には痙攣も精神神経発達遅延も見られず、高ヒスチジン血症との関連は不明である。

Melnick ら²⁰⁾ は、フェニルケトン尿症において、十分に早期に発見、治療され、知能は正常範囲にあるのかかわらず、言語面特に short term auditory memory がかなり多くの症例で劣っていると報告している。ヒスチジン血症においても同様の障害の可能性があるので、種々の詳細な言語発達評価を実施した。スクリーニングにて発見された患児 9 症例においては、short term auditory memory を含め、言語発達に著しい遅延を示す症例は見られなかった。無治療である同胞例の 1 例に言語発達にやや遅延が見られた事は興味深い。しかしこれらの言語発達評価のための検査法は、患児の性格や生活環境に左右されやすく、また 1 回のみの検査だけでなく、経時的に発達を評価しなければ正確な評価ができないとされている。したがって今後の経過観察が必要とされている。

高ヒスチジン血症が知能発達に影響を与えるか否かを検討する上に、無治療の両親例や同胞例を分析する事は有用である。現在多田らにより全国的に集計検討がなされており、67 例の同胞例の報告があり、その血中ヒスチジン値は 4-15 mg/dl に分布し、大部分の症例で DQ, IQ は正常との事である²¹⁾。我々の症例では同胞例の 1 例が IQ 90 とやや低く、言語発達もやや遅延していた。この症例は内気な性格で集団生活の経験がない事が検査に影響を与え、低評価になったものと考えている。もう 1 例の同胞例の脳波検査にて、3 c/s の棘徐波結合が見られたが、臨床症状もなくヒスチジン血症との関係は不明である。

最近厚生省心身障害研究班により、ヒスチジン血症の治療指針の改訂が行なわれ²²⁾、血中ヒスチジン値 15 mg/dl 以上の症例を治療対象とする様勧告がなされた。我々の症例においては、体重当りのヒスチジン摂取量が比較的多い初診時においても、15 mg/dl 以上となった症例は 2 例のみであり、この症例も 3 カ月時の食餌療法中絶時には 15 mg/dl 以下となっている。この事からも今後

ヒスチジン血症で、食事療法を要する症例はほとんどなくなるものと思われる。

ヒスチジン血症の食餌療法の必要性、ひいてはヒスチジン血症のマススクリーニングの必要性については、マススクリーニング開始以来多くの議論がなされている。しかしながらその結論はいまだに出ていない。今回我々は血中ヒスチジン値を8 mg/dl 以下に保った症例の諸評価について検討を行ったが、今後増加するであろう無治療の症例にも同様の諸評価を行い、今回の結果と比較検討する事は重要であり、上記の問題を解決する方法と考えられた。

結 論

1. 178,500名の新生児マススクリーニングより得られた精検症例を検討する事により、30例のヒスチジン血症の確定診断を行ない、28例に生化学的検討、治療および経過観察を行った。

2. ヒスチジン100mg/kg 経口負荷テストにおいて、患児群は両親群・対照群にくらべ血中ヒスチジン濃度は高値遷延した。特に4時間値では両者にかさなり合いが見られなかった。負荷時の尿中 formiminoglutamic acid 排泄量は両親群・対照群に比し低値であった。負荷時の血中ヒスチジン濃度曲線や尿中 formiminoglutamic acid 排泄量により、ヒスチジン血症の病型分類を行う報告があるが、今回我々の検討では明確に分類できなかった。

3. 全症例の血中ヒスチジン濃度を8 mg/dl 以下になる様に管理したが、その1歳時、2歳時の身体的発育、精神神経学的発達、言語学的発達は全例正常であった。

4. マススクリーニング発見患者の家族内検索により3例のヒスチジン血症を発見した。その内の1例の無治療であった姉の症例にIQ および言語発達の軽度の遅延を認めた。

謝 辞

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った、恩師千葉大学医学部小児科学教室中島博徳教授に厚く御礼申し上げます。更に多大の御援助を頂いた正岡純子先生をはじめとする教室の代謝研究班の諸兄に感謝致します。また本研究に御協力いただきました、千葉県予防衛生協会先天代謝異常検査室の皆様にも感謝致します。

なお、本論文の要旨の一部は第8回、第9回代謝異常スクリーニング研究会にて発表した。

本論文は学位審査論文である。

SUMMARY

In 1977 a program for neonatal screening for inborn errors of metabolism using Guthrie method was initiated in Chiba prefecture.

For four years (1977-1981) 178,500 infants were tested, and we detected 33 cases of histidinemia.

The incidence of histidinemia in Chiba is 1 in 5400. It is high compared with that of Japan (1 in 8100).

Histidine loading test (100mg/kg, per os) was carried out in 28 cases. The levels of histidine of the histidinemia infants were higher than those of controls and their parents. The urinary excretion levels of formiminoglutamic acid were lower than those of controls and their parents.

We could not differentiate histidinemia into few groups by loading tests.

We treated histidinemias if blood levels of histidine were 8 mg/dl or above while on normal diet. We treated them with a low histidine diet using Yukijirushi special formula.

We assessed development of histidinemia at one and two years of age. All patients showed normal physical, mental and linguistic development.

We detected untreated three cases of histidinemia among the siblings and parents of a new born infant who was found to have histidinemia by mass screening program. One sibling case showed low DQ (developmental quotient) and delay of linguistic development.

文 献

- 1) 長谷川政二：新生児マススクリーニングの実績報告。母子保健情報 1, 41-42, 1981.
- 2) La Du, B. N., Howel, R. R., Jacoby, G. A., Secgmiller, J. E., Sober, E. K., Zannoni, V. G., Canby, J. P. and Ziegler, L. K.: Clinical and biochemical studies on two cases of histidinemia. Pediatrics 32, 216-227, 1963.
- 3) 津守 真, 稲毛教子：乳幼児精神発達診断法。大日本図書, 東京, 1961.
- 4) 田中美郷：臨床的言語発達検査。耳鼻咽喉科 38, 359-367, 1966.
- 5) 上野一彦：言語行動発達尺度の作成。東京学芸

- 大学紀要, 第1部門, 第27集, 101-104, 1976.
- 6) 田口恒夫: 言語発達の病理, 第1版, pp 82-96 医学書院, 東京, 1979.
- 7) 上野一彦, 撫尾知信, 飯長喜一郎: 絵画語い発達検査 (修正版), 日本文化科学社, 東京, 1978.
- 8) 田中美郷, 進藤美津子, 小林はるよ, 加茂君孝: 乳児の聴覚発達検査とその臨床および難聴児早期スクリーニングの応用. *Audiol. Japan* **21**, 52-73, 1978.
- 9) 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—新生児マス・スクリーニングの対象疾患— *日本小児科学会雑誌* **81**, 840-845, 1977.
- 10) Ghadimi, H., Partinton, M. W. and Hunter, A.: A familial disturbance of histidine metabolism. *N. Engl. J. Med.* **265**, 221-224, 1961.
- 11) 三輪善子, 岡田喜篤, 神野佳也, 岸本鎌一: ヒスチジン血症の1例. *先天異常* **7**, 133-134, 1967.
- 12) 前坂機江, 小宮和彦, 鬼沢仁一: ヒスチジン血症の兄弟例. *小児科診療* **37**, 339-346, 1974.
- 13) Anakura, M., Matsuda, I., Arashima, S., Fukushima, N. and Oka, Y.: Histidinemia. Classical and atypical form in siblings. *Am. J. Dis. Child.* **129**, 858-861, 1975.
- 14) Thalhammer, O.: Histidinemia: Biochemische Anomalie oder Krankheit?. *Monatschr. Kinderheilkd.* **121**, 201-204, 1973.
- 15) Levy, H. L., Shih, V. E. and Madigan, P. M.: Routine newborn screening for histidinemia. Clinical and biochemical result. *N. Engl. J. Med.* **291**, 1214-1219, 1974.
- 16) Neville, B. G. R., Beutorim, A., Clayton, B. E. and Shepheard, J.: Study of relation between clinical and biological findings in 7 subjects. *Arch. Dis. Child.* **47**, 190-200, 1972.
- 17) 小川艶子, 黒田泰弘: 皮フヒスチダーゼ活性によるヒスチジン血症の分類とその意義. *日本小児科学会雑誌* **84**, 482-486, 1980.
- 18) Thalhammer, O.: Neonatal screening for histidinemia. In: *Neonatal screening for in-born errors of metabolism*. Bickel, H. and Guthrie, R., eds. pp 59-66. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1980.
- 19) 松尾清巧, 遠藤文夫, 上原伊都子, 陣野吉弘, 永田憲行, 松田一郎: ヒスチジン血症患児における尿 FIGlu 排泄と皮フ Histidase 活性との関係. *日本小児科学会雑誌* **85**, 611-615, 1981.
- 20) Melnic, C. R., Michals, K. K. and Matalon, R.: Linguistic development of children with PKU and normal intelligence. *J. Pediatr.* **98**, 269-272, 1981.
- 21) Tada, K., Tateda, H., Arashima, S., Sakai, K., Kitagawa, T., Aoki, K., Suwa, S., Kawamura, M., Oura, T., Takesada, M., Kuroda, Y., Yamashita, F., Matsuda, I., and Naruse, H.: Intellectual development in patients with untreated histidinemia. *J. Pediatr.* **101**, 562-563, 1982.
- 22) 多田啓也, 大浦敏明, 北川照男, 松田一郎, 山下文雄, 荒島真一郎, 堺 薫, 川村正彦, 黒田泰弘, 青木菊麿, 諏訪城三, 武貞昌志, 館田拓: ヒスチジン血症の治療指針の改訂について *日本小児科学会雑誌* **85**, 1634, 1981.