

総括研究報告

主任研究者 合屋長英

I 研究計画

- 1) 小児内分泌疾患患児の治療と管理に関する実用的な指針の作成。本疾患患児の治療・管理は長期にわたるので、その際必要な実用的指針を各疾患ごとに完成させたい。
- 2) 小児内分泌疾患患児の早期発見と予防対策の確立。とくに先天性甲状腺機能低下症の早期発見のために、ラジオイムノアッセイによる乾燥炉紙血液を用いた血中甲状腺刺激ホルモン(TSH)測定法を確立する。
- 3) 小児糖尿病の病型分類の確立。各病型における血中インスリン、C-ペプチド、リポ蛋白分画、免疫グロブリン、抗核抗体などの変動をしらべ、病型分類を確立して病型に応じた治療法を設定する。
- 4) 小児糖尿病サマーキャンプの実施。札幌、福島、金沢、東京、名古屋、大阪、福岡、熊本、鹿児島等の10カ所でサマーキャンプを施行し、現実のキャンプとモデルプランの比較により将来のキャンプのあるべき姿を探る。
- 5) フェニルケトン尿症およびガラクトース血症の治療基準の設定。フェニルケトン尿症は生後3カ月までに治療を開始した症例を集めて治療基準をつくる。ガラクトース血症についても早期診断の普及につとめる。
- 6) 血友病保因者の検出法と血友病性関節症による肢体不自由児の発生予防。昭和50年度に標準化された保因者診断法による成績を集計して此の診断法の信頼度を検討する。血友病性関節症については装具療法、予防的血液製剤の投与、穿刺療法、関節鏡、滑膜切除等の効果および問題点につき検討する。
- 7) 薬効別の小児用薬品表と薬用量表の作成。近く公布される第IX改正日本薬局方にたいして、主として小児に繁用される薬効別薬品表を作る。また小児薬用量について国際薬局方、アメリカのShirky, Gellis-Kagan, イギリスのCatzel, ドイツのHarnackなど比較検討して日本人小児の薬用量表を作成する。

II 研究経過

1) 小児内分泌疾患について

甲状腺は機能低下症については 2) の項でのべる炉紙血液による TSH 測定のほか、血中 T_4

の測定、唾液ヨード濃縮能テスト、血中抗マイクロゾーム抗体の検索がすすめられ、甲状腺機能亢進症については組織像との関連をしらべた。

下垂体については種々の検査成績による病型分類が行われた。血清テストステロンについては各年齢の正常値がしらべられた。

治療に関してはクレチン症における各種製剤の効果が検討され、副腎疾患におけるハイドロコルチゾン療法の問題点があげられた。

- 2) 先天性甲状腺機能低下症については炉紙血液を用いるTSH測定法の検討と、班員および各研究協力者によるマススクリーニングが行われた。またクレチン症についてこの方法の値が検討された。なお新生児における正常値の変動も研究された。
- 3) 小児糖尿病の臨床像については、まず臨床分類が行われ、さらに化学的糖尿病のスクリーニング法の確立、各病型の内分泌動態、さらに治療法そして全国的治療網のモデルプランが作成された。
- 4) 小児糖尿病のサマーキャンプは、予定の10カ所に鳥取、長崎を加えた13カ所で行われた。キャンプの実施期間は3～10日であった。この実験に基づき、キャンプのあるべき姿が求められ、モデルプランが作成された。
- 5) 先天性代謝異常症の治療基準の設定、フェニルケトン尿症、ガラクトース血症のほか、楓糖尿症、ホモシチン尿症、ヒスチジン血症についても暫定的治療基準を定めた。フェニルケトン尿症については生後3カ月までに治療が開始された11例、ガラクトース血症は早期治療の6例について詳細な検討がされた。
- 6) 血友病および類縁疾患について、全国より集計された3192例について疫学的検討を行い、年齢、地方分布状態、出血状態、治療の現状を集計した。血小板機能異常症についてはその診断基準、病型分類がなされた。血友病はその保因者診断法の確立につとめた。
- 7) 小児臨床薬学に関する研究としては、小児薬用量に関する各国薬局方の調査と小児薬物情報サービス・システムに関する研究が行われた。すなわち各研究協力者所属の小児科医および薬剤師の参加を得て、医師側は、主に小児薬用量等について、薬剤師側は、主に小児薬物情報サービス・システムについての検討を行った。

III 研究結果

1) 小児内分泌疾患について

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)31例につき検索したところ、臨床症状は不活発、便秘などを重視すべきであり、病型別にみると異所性のものが意外に多いこと、診断面では血中 T_4 、

TSH値の信頼性が高いことがわかった。甲状腺機能亢進症では慢性甲状腺炎の像を組織学的に有する例が高い(76%)。

血清テストスロン値は成人男子の $454.3 \pm 124.3 \text{ ng}/100\text{ml}$ に比し、生後0日で 82.2 ± 37.9 、0~4カ月で $147.6 \pm 64.9 \text{ ng}/100\text{ml}$ であるが、5~12カ月で 15.5 ± 9.6 と低く、11~20才で 249.3 ± 209.8 となる。

DDAVPによる尿崩症の治療は術後例は特発例に比べ少量で有効である。

21-hydroxylase 欠損による congenital adrenal hyperplasia における hydrocortisone 投与量は新生児、 $30 \sim 35 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、乳幼児 $25 \sim 30 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、学童 $15 \sim 25 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ が適当と考えられた。

- 2) 入江班員はクレチン症の乾燥汚紙血液によるスクリーニングで59,000例の測定を行い、新生児から1例の患者を発見した。外国ではほぼ5,000例に1例と考えられているので、検体保存の問題や T_4 (サイロキシン)の測定を検討する必要がある。新生児の正常値は、臍帯血、生後0日、1日に高値を認め、以後減少する。

なお5例のクレチン症でTSH異常高値を確認した。

各研究協力者の施設で本スクリーニング法により数例ずつのクレチン症が発見されている。

- 3) 小児糖尿病の臨床像について

小児糖尿病はインスリン依存性か否かにより若年型と成人型にわけ、後者を肥満の有無によって、肥満型と非肥満型にわかれ、いずれも臨床症状の有無によってさらに顕性(臨床的)、化学的糖尿病に二分する。

アンドーシス治療にはHartman方式による投与インスリン量の計算が臨床的に有用であるが昏睡の治療には人工 β 細胞装置が不可欠でこれを備えたICU治療体制が必要である。

糖尿病素質の遺伝性は多因子遺伝であるが、HL-Aタイピングの検索では、A2、A9、BW22.Jが高頻度に見られた。

- 4) 糖尿病サマーキャンプの経験から、日数は14日以上が理想的であると考えられた。キャンプの人的構成では、医師、看護婦、臨床検査技師、栄養士、給食手、事務員、生活指導員が必要であり、今後の課題として心理学者の参加が望まれる。スタッフ数は患者1名に対し約1名必要である。

キャンプのモデルプランは丸山班員により後述のように提出された。

- 5) 先天性代謝異常症の治療基準はフェニルケトン尿症の場合、摂取フェニルアラニン量は0~3カ月で $70 \sim 50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、3~6カ月 $60 \sim 40 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、6~12カ月 $50 \sim 30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、1~2才で $45 \sim 25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、2~3才 $40 \sim 20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、3才以後 $35 \sim 20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ を目標とする。

べきであろう。

ガラクトース血症の場合、診断確定後直ちに母乳、粉乳等を中止し、無乳糖乳による食餌療法を行う。離乳期以後も乳糖を含む食品の摂取を避ける。楓糖尿症では摂取分板アミノ酸量を0～3カ月でロイシン160～80mg/kg/日、イソロイシン70～40mg/kg/日、パリン90～40mg/kg/日とすべきである。

ホモシスチン尿症は診断確定後500mg/日のB₆の経口投与を10日間試み、血中メチオニンおよび尿中ホモシスチンの低下を調べB₆反応性であればB₆投与量を漸減し有効な最少維持量を定め継続投与する。B₆不応型である場合には低メチオニン、高シスチン食餌療法を開始する。ヒスチジン血症では摂取ヒスチジン量は30mg/kg/日を一応の目安として治療を開始し、空腹時血中ヒスチジン値が3～5mg%の間に維持されるよう摂取ヒスチジン量を定める。

6) 血友病の疫学的調査では集計した3192人中、死亡者数139人、生存患者数3048人、であり、血友病Aは2236人、血友病Bは451名、von Willebrand病は280人等であった。年齢別では5～14才でもっとも高い。

血友病の過去1年間の治療状況では、相当数入院するものがあり、中には1年のうち6か月以上入院する者も約30人あった。

先天性血小板機能異常症は162名が集計され、血小板無力症が約60%をしめた。

血友病および血小板機能異常症の診断基準は後述する。

7) 薬用量の体表面積比換算にはCatzelの式すなわち $\frac{(\text{年齢} + 6) \times 7}{100} = \text{体表面積}(m^2)$ が日本人小児にもっとも適当である。昭和55年における日本人の体位の推計基準値による小児の体表面積から、成人比を算出すると、生後3～4カ月で成人の1/6、6～7カ月で1/5、11～12カ月1/4、3才1/3、6才1/2、10才2/3となる。

また小児の薬物療法を有効かつ安全に実施するために医療品の情報をネットワークを介し、広域にサービスすることを目的とする小児薬物情報サービス・システムを作る必要がある。その基本構想は後述される。

なお小児臨床薬学の研究成果を別刷としてまとめた。

↓
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
↓

研究計画

- 1)小児内分泌疾患患児の治療と管理に関する実用的な指針の作成。本疾患患児の治療・管理は長期にわたるので、その際必要な実用的指針を各疾患ごとに完成させたい。
- 2)小児内分泌疾患患児の早期発見と予防対策の確立。とくに先天性甲状腺機能低下症の早期発見のために、ラジオイムノアッセイによる乾燥濾紙血液を用いた血中甲状腺刺激ホルモン(TSH)測定法を確立する。